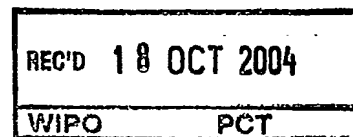




PCT/EP200 4 / 0 5 2 3 8 9

05 OKT. 2004

**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
CONFÉDÉRATION SUISSE  
CONFEDERAZIONE SVIZZERA**



**Bescheinigung**

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

**Attestation**

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

**Attestazione**

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

**PRIORITY**

**DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bern, 30. JUNI 2004

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren  
Administration des brevets  
Amministrazione dei brevetti

Heinz Jenni

BEST AVAILABLE COPY

**Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 00343/04 (Art. 46 Abs. 5 PatV)**

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

**Titel:**  
Organische Verbindungen.

**Patentbewerber:**  
Speedel Experimenta AG  
Gewerbstrasse 14  
4123 Allschwil

**Vertreter:**  
Solvias AG  
Klybeckstrasse 191  
4057 Basel

**Anmeldedatum:** 27.02.2004

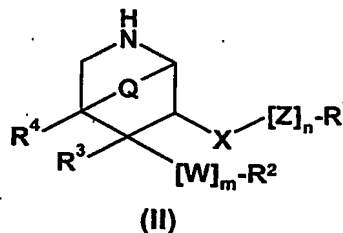
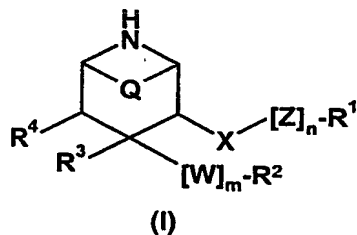
**Voraussichtliche Klassen:** C07D

## Organische Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Piperidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung der Verbindungen als Heilmittel, insbesondere als Reninhemmer.

Piperidinderivate zur Verwendung als Heilmittel sind z.B. aus der WO97/09311 bekannt. Hinsichtlich insbesondere der Reninhemmung besteht jedoch weiterhin ein Bedarf an hoch potenten Wirkstoffen. Hierbei steht die Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften im Vordergrund. Diese auf eine bessere Bioverfügbarkeit gerichteten Eigenschaften sind beispielsweise Absorption, metabolische Stabilität, Löslichkeit oder Lipophilie.

Ein Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte Piperidine der allgemeinen Formeln (I) und (II)



worin

- (A)  $R^1$  in Formel (I) Aryl oder Heterocyclyl ist, wenn  $R^2$  Tetrazolyl oder Imidazolyl, welche durch 1-3 Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Halo- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Cyano- $C_{1-6}$ -alkyl, Carboxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkanoyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyl, oder  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppen, oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylendioxygruppe, und/oder durch einen Rest L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U substituiert sein können, darstellt; oder
- (B)  $R^1$  in Formel (I) Aryl oder Heterocyclyl ist, wenn  $X$   $-O-CH-R^{11}-CO-NR^9-$  ist; oder
- (C)  $R^1$  in Formel (I) Aryl oder Heterocyclyl ist, wenn  $Z$   $-Alk-NR^9-$  ist, wobei Alk  $C_{1-6}$ -Alkylen bezeichnet, und  $n$  1 ist; oder
- (D)  $R^1$  in Formel (I) Aryl oder Heterocyclyl ist, welches durch  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Cyclopropyl- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_{1-6}$ -Alkylcarbonylamino,  $C_{1-6}$ -



- Alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, 2-Oxo-oxazolidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, Acyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Acyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, (N-C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-sulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-amidinyl, Acetamidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-Methyloximyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder O,N-Dimethylhydroxylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl substituiert ist; oder
- (E) R<sup>1</sup> in Formel (I) Aryl oder Heterocyclyl ist, welches durch [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-

2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy, Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholiny, Thiomorpholiny, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholiny, 4,4-Dioxothiomorpholiny, 4-Oxothiomorpholiny, 2,6-Dimethylmorpholiny, 2-Oxo-imidazolidiny, 2-Oxo-oxazolidiny, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl substituiert ist; oder

(F) R<sup>1</sup> in Formel (I) Oxazolyl, Indolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Triazinyl, 2-Oxo-dihydro-benzo-[d][1,3]oxazinyl, 4-Oxo-dihydro-imidazolyl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]triazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]thiazinyl, Tetrahydro-quinoxaliny, 1,1,3-Trioxo-dihydro-2H-1λ<sup>6</sup>-benzo[1,4]thiazinyl, 1-Oxo-pyridyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepiny, 2-Oxo-dihydro-benzo[e][1,4]diazepiny, 1H-Pyrroliziny, Phthalazinyl, 1-Oxo-3H-isobenzofuranyl, 4-Oxo-3H-thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, [1,5]Naphthyridyl, Dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 1,1-Dioxo-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 2-Oxo-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, Dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzooxazolyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Dihydrobenzofuranyl, Tetrahydropyranyl, 2-Oxo-piperidinyl oder 2-Oxo-azepanyl ist; oder

(G) R<sup>1</sup> in Formel (II) Aryl oder Heterocyclyl ist;

R<sup>2</sup> Phenyl, Naphthyl, Acenaphthyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Oxo-pyridinyl, Diazinyl, Triazolyl, Thienyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Pyrrolyl, Furyl, Tetrazolyl oder Imidazolyl, welche Reste durch 1-3 Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppen, oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylendioxygruppe, und/oder durch einen Rest L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U substituiert sein können, darstellen;

L1, L2, L3, L4 und L5 unabhängig voneinander eine Bindung, C<sub>1-6</sub>-Alkylen, C<sub>2-6</sub>-Alkenylen oder C<sub>2-6</sub>-Alkinylen darstellen, oder abwesend sind;

T1, T2, T3 und T4 unabhängig voneinander

(a) eine Bindung darstellen, oder abwesend sind, oder eine der Gruppen

(b)  $-\text{CH}(\text{OH})-$

(c)  $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$

(d)  $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$

(e)  $-\text{CO}-$

(f)  $-\text{CR}^7\text{R}^8-$

(g)  $-\text{O}-$  oder  $-\text{NR}^6-$

(h)  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$

(l)  $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$

(j)  $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$

(k)  $-\text{CONR}^6-$

(l)  $-\text{NR}^6\text{CO}-$

(m)  $-\text{O}-\text{CO}-$

(n)  $-\text{CO}-\text{O}-$

(o)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$

(p)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6-$

(q)  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$

(r)  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$

(s) Pyrrolidinylen, Piperidinylen oder Piperazinylen

darstellen,

wobei die von (b), (d), (e) und (g)-(s) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt oder aromatisch ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht, und wobei nicht mehr als zwei Gruppen (b)-(f), drei Gruppen (g)-(h) und eine Gruppe (i)-(s) anwesend sind;

$\text{R}^3$  Wasserstoff, Hydroxy,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkenyloxy;

$\text{R}^4$  Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy, Hydroxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,

Benzyl, Oxo, oder eine Gruppe

$\text{R}^{4a}$ -Z1-X1- darstellen, wobei  $\text{R}^{4a}$

(a) H-

(b)  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-

(c)  $\text{C}_{1-6}$ -Alkenyl-

(d) Hydroxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl-

(e) Polyhydroxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl-

(f) C<sub>1-6</sub>-Alkyl-O-C<sub>1-6</sub>-alkyl-

(g) Aryl-

(h) Heterocyclyl-

(i) Arylalkyl-

(j) Heterocyclylalkyl-

(k) Aryloxyalkyl-

(l) Heterocyclioxyalkyl-

(m) (R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>)N-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-(n) (R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>)N-(o) C<sub>1-6</sub>-Alkyl-S(O)<sub>0-2</sub>-(p) Aryl-S(O)<sub>0-2</sub>-(q) Heterocyclyl-S(O)<sub>0-2</sub>-(r) HO-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> bzw. deren Salze(s) H<sub>2</sub>N-C(NH)-NH-

(t) NC-

darstellt und die von (n)-(t) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht;

## Z1

(a) eine Bindung darstellt, abwesend ist, oder eine der Gruppen

(b) C<sub>1-6</sub>-Alkyl-(c) C<sub>1-6</sub>-Alkenyl-(d) -O-, -N(R<sup>11</sup>)-, -S(O)<sub>0-2</sub>-

(e) -CO-

(f) -O-CO-

(g) -O-CO-O-

(h) -O-CO-N(R<sup>11</sup>)-(i) -N(R<sup>11</sup>)-CO-O-(j) -CO-N(R<sup>11</sup>)-(k) -N(R<sup>11</sup>)-CO-(l) -N(R<sup>11</sup>)-CO-N(R<sup>11</sup>)-(m) -CH(OR<sup>9</sup>)-

darstellt und die von (d) und (f)-(m) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht;

X1

(a) eine Bindung darstellt, abwesend ist, oder eine der Gruppen

(b) -O-

(c) -N(R<sup>11</sup>)-

(d) -S(O)<sub>0-2</sub>-

(e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-

darstellt;

oder R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen eine Bindung darstellen;

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkenyl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Acyl bedeuten, oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeuten, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO<sub>2</sub>- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Reste substituiert sein kann;

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gemeinsam mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 3-7-gliedrigen Ring darstellen, der ein oder zwei -O- oder -S- Atome oder -SO- oder -SO<sub>2</sub>- Gruppen enthalten kann;

R<sup>9</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Acyl oder Arylalkyl;

R<sup>10</sup> Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl oder Wasserstoff;

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist;

U Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, Cyano, gegebenenfalls substituiertes C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, Aryl, oder Heterocyclyl darstellt;

Q Ethylen darstellt oder abwesend ist (Formel I) oder Ethylen oder Methylen darstellt (Formel II);

X eine Bindung, Sauerstoff oder Schwefel, wobei die von einem Sauerstoff- oder Schwefelatom ausgehende Bindung zu einem gesättigten C-Atom der Gruppe Z oder zu R<sup>1</sup> führt, oder eine Gruppe >CH-R<sup>11</sup>, >CHOR<sup>9</sup>, -O-CO-, >CO, >C=NOR<sup>10</sup> oder -O-CHR<sup>11</sup>-CO-NR<sup>9</sup>- darstellt;

W Sauerstoff oder Schwefel darstellt;

Z C<sub>1-6</sub>-Alkylen, C<sub>1-6</sub>-Alkenylen, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyliden, -O-, -S-, -O-Alk-, -S-Alk-, -Alk-O-, -Alk-S- oder -Alk-NR<sup>9</sup>- ist, wobei Alk C<sub>1-6</sub>-Alkylen bezeichnet; und wobei

(a) falls Z -O- oder -S- darstellt, X -CH-R<sup>11</sup>- ist und entweder R<sup>2</sup> einen Substituenten L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U enthält oder R<sup>4</sup> ein wie oben definierter, von Wasserstoff verschiedener Substituent ist;

(b) falls Z -O-Alk- oder -S-Alk- darstellt, X -CH-R<sup>11</sup>- ist; und

(c) falls X eine Bindung darstellt, Z C<sub>1-6</sub>-Alkenylen, -Alk-O- oder -Alk-S- darstellt,

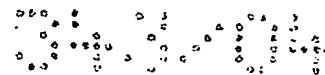
n 1 ist oder, wenn X -O-CO- ist, 0 oder 1 ist;

m 0 oder 1 ist;

und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.

Beispiele für C<sub>1-6</sub>-Alkyl- und Alkoxyreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl bzw. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy and tert.-Butoxy. C<sub>1-6</sub>-Alkylendioxyreste sind vorzugsweise Methylendioxy, Aethylendioxy und Propylendioxy. Beispiele von C<sub>1-6</sub>-Alkanoylresten sind Acetyl, Propionyl und Butyryl. Cycloalkyl bedeutet einen gesättigten, cyclischen Kohlenwasserstoffreste mit 3-6 Kohlenstoffatomen, d.h. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. C<sub>1-6</sub>-Alkylenreste sind z.B. Methylen, Ethylen, Propylen, 2-Methyl-propylen, Tetra-, Penta- und Hexamethylen; C<sub>2-6</sub>-Alkenylenreste sind z.B. Vinylen und Propenylen; C<sub>2-6</sub>-Alkinylenreste ist z.B. Ethinylen; Acylreste sind Alkanoylreste, vorzugsweise C<sub>1-6</sub>-Alkanoylreste, oder Aroylreste, wie Benzoyl. Aryl bezeichnet ein- oder mehrkernige aromatische Reste, die ein- oder mehrfach substituiert sein können, wie beispielsweise Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, substituiertes Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder substituiertes Tetrahydronaphthyl. Beispiele für Substituenten an solchen Arylresten sind C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyloxy, Hydroxy, Halogen, Cyano, Carbamoyl, Carboxy und C<sub>1-6</sub>-Alkylendioxy, sowie gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Dihydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl substituiertes Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy. Weitere Beispiele von Substituenten an Aryl- oder Heterocyclylresten sind C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonylphenyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkylphenyl, Benzyloxy, Pyridylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenaethyloxy, Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Cyclopropyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyclopropyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carbamoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Pyridyl-





Der Ausdruck Heterocyclyl bezeichnet mono- oder bicyclische, gesättigte und ungesättigte heterocyclische Reste mit 1 bis 4 Stickstoff- und/oder 1 oder 2 Schwefel- oder Sauerstoffatomen, die ein- oder mehrfach, insbesondere durch (im Falle ungesättigter Heterocyclylreste) Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Nitro oder Halogen oder durch Substituenten, wie oben für Arylreste definiert, substituiert sein können oder (im Falle gesättigter Heterocyclylreste) durch Alkyl oder Alkoxy substituiert sein können. Beispiele für Heterocyclyl-Reste sind Pyridyl, Thienyl, Pyrazinyl, Triazolyl, Imidazolyl, Benzthiazolyl, Furyl, Pyranyl, Tetrahydropyranyl, Azetidiny, Pyrimidinyl, Morpholinyl, Chinazolinyl, Chinolyl, Chinoxaliny, Isochinolyl, Benzo[b]thienyl, Isobenzofuranyl, Benzimidazolyl, 2-Oxo-benzimidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolyl, Pyrrolyl, 2-Oxo-dihydro-benzo-[d][1,3]oxazinyl, 4-Oxo-dihydro-imidazolyl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]triazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]thiazinyl, Tetrahydro-quinoxaliny, 1,1,3-Trioxo-dihydro-2H-1 $\lambda$ 6-benzo[1,4]thiazinyl, 1-Oxo-pyridyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 2-Oxo-dihydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 1H-Pyrrolizinyl, Phthalazinyl, 1-Oxo-3H-isobenzofuranyl, 4-Oxo-3H-thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, [1,5]Naphthyridyl, Dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 1,1-Dioxo-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 2-Oxo-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, Dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzooxazolyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl oder Benzofuranyl. Beispiele substituerter Heterocyclylreste sind Nitrobenzthiazolyl, Phenyl-tetrazolyl, Phenyl-oxadiazolyl, Phenyl-piperidinyl, Phenyl-piperazinyl, Phenyl-pyrrolidinyl, Thienyl-oxadiazolyl, Furanyl-oxadiazolyl, Benzyl-oxadiazolyl oder Phenyl-oxazolyl. Beispiele gesättigter Heterocyclyl-Reste sind Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, Tetrahydropyranyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-piperidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-azepanyl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl und dergleichen.

Im Falle von R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup> und R<sup>9</sup> können die Aryl, Aroyl- und Heterocyclylreste zusätzlich noch durch Heterocyclylalkyl, Heterocyclylalkoxy, Heterocyclylalkoxyalkyl oder Heterocyclyl wie beispielsweise Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy,

3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy oder N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, sowie Alkylaminoalkyl, Alkylaminoalkoxy, Alkylaminoalkoxyalkyl, Mono- und Polyhydroxy-alkyl, -alkoxy, -alkoxyalkyl und -alkoxyalkoxy, Carbamoylalkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl und dergleichen oder durch den Rest –O-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> substituiert sein, wobei NR<sub>x</sub> einen mono- oder di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-amino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Methylpiperazinorest darstellt.

Beispiele für durch NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> dargestellte 5- und 6-gliedrige heterocyclische Ringe sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl und dergleichen.

Beispiele für durch CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> dargestellte 3-7-gliedrige Ringe sind Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1,3-Dioxolanyl, 1,3-Dioxanyl, 1,3-Dithiolanyl und 1,3-Dithianyl.

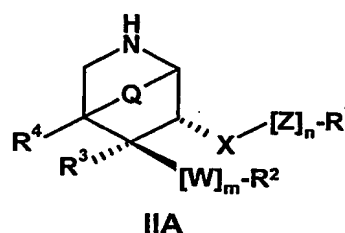
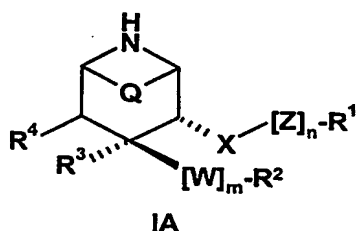
Der Ausdruck Polyhydroxy-alkyl bezeichnet C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylreste, die mit 2-6 Hydroxy-Gruppen substituiert sein können, wie z.B. Glyceryl, Arabityl, Sorbityl usw.

Die Verbindungen der Formel (I) oder Formel (II) besitzen mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome und können deshalb in Form von optisch reinen Diastereomeren, Diastereomerengemischen, diastereomeren Racematen, Gemischen von diastereomeren Racematen oder als Mesoverbindungen vorliegen. Die Erfindung umfasst alle diese Formen. Diastereomerengemische, diastereomere Racemate oder Gemische von diastereomeren

Racematen können nach üblichen Methoden aufgetrennt werden, z.B. durch Säulenchromatographie, Dünnschichtchromatographie, HPLC und dergleichen.

Der Ausdruck „pharmazeutisch verwendbare Salze“ umfasst Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen.

Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen sind solche der allgemeinen Formeln (IA) oder (IIA)



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , Q, W, X und Z, n und m die für die Verbindungen der Formeln (I) bzw. (II) oben angegebene Bedeutung haben.

Eine weitere, bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (I) oder (II), bzw. besonders bevorzugt der Formel (IA) oder (IIA), sind Verbindungen worin

$R^1$  die Bedeutung wie für (A), (B), (C), (D), (E), (F) oder (G), besonders bevorzugt wie für (B), (D), (E) oder (F), angegeben hat;

$R^2$  Phenyl, Cyclohexyl, Tetrazolyl, durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Halo- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Cyano- $C_{1-6}$ -alkyl, Carboxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkanoyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylendioxy, oder durch einen Rest L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U substituiertes Phenyl, Cyclohexyl oder Tetrazolyl; oder Naphthyl oder Acenaphthyl;

L1, L2, L3, L4 und L5 unabhängig voneinander eine Bindung,  $C_{1-6}$ -Alkylen,  $C_{2-6}$ -Alkenylen oder  $C_{2-6}$ -Alkinylen darstellen, oder abwesend sind;

T1, T2, T3 und T4 unabhängig voneinander

(a) eine Bindung darstellen, oder abwesend sind, oder eine der Gruppen

(b)  $-\text{CH}(\text{OH})-$

- (c)  $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$   
 (d)  $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$   
 (e)  $-\text{CO}-$   
 (f)  $-\text{CR}^7\text{R}^8-$   
 (g)  $-\text{O}-$  oder  $-\text{NR}^6-$   
 (h)  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$   
 (i)  $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$   
 (j)  $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$   
 (k)  $-\text{CONR}^6-$   
 (l)  $-\text{NR}^6\text{CO}-$   
 (m)  $-\text{O}-\text{CO}-$   
 (n)  $-\text{CO}-\text{O}-$   
 (o)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$   
 (p)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6-$   
 (q)  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$   
 (r)  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$

(s) Pyrrolidinylen, Piperidinylen oder Piperazinylen darstellen,

wobei die von (b), (d), (e) und (g)-(s) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt oder aromatisch ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht, und wobei nicht mehr als zwei Gruppen (b)-(f), drei Gruppen (g)-(h) und eine Gruppe (i)-(s) anwesend sind;

$\text{R}^3$  Wasserstoff, Hydroxy,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkenyloxy;

$\text{R}^4$  Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy, Hydroxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl oder Benzyl ist;

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl oder Acyl, oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom enthalten kann;

$\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  gemeinsam mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 3-7-gliedrigen Ring darstellen, der ein oder zwei  $-\text{O}-$  oder  $-\text{S}-$  Atome enthalten kann;

$\text{R}^9$  Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, Acyl oder Arylalkyl ist;

U Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl, Cyano, Aryl oder Heterocyclyl;

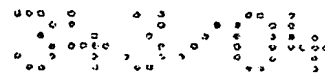
Q Ethylen oder abwesend ist (Formel (I)) und Ethylen oder Methylen ist (Formel (II));

4



aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Acyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, (N-C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-sulfonyl, Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy, N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl oder 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl substituiertes Phenyl.

Weitere bevorzugte Reste R<sup>1</sup> sind Naphthyl, durch Hydroxy, Oxo, Halogen, Carbamoyl, Carboxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Di-C<sub>1-6</sub>-Alkylamino, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, 2,3-Dimethoxypropoxy, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenäthylloxy, Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Cyclopropyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, 3-Morpholino-2-hydroxypropoxy, Benzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Picolyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-



Cycloalkylcarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, 2-Oxo-oxazolidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, Acyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Acyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, (N-C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-sulfonyl, Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy, N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-



alkoxy, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, Acyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Acyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, (N-C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-sulfonyl, Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy, N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl oder 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl substituiertes 6- und 7-Chinoly, 6- und 7-Isochinoly, 6- und 7-Tetrahydrochinoly, 6- und 7-Tetrahydroisochinoly, 6-Chinoxaliny, 6- und 7-Chinazolinyl, Indolyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl oder Benzofuranyl.

Bevorzugte Reste  $R^2$  sind Phenyl, durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Halo- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Cyano- $C_{1-6}$ -alkyl, Carboxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkanoyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy oder  $C_{1-6}$ -Alkylendioxy substituiertes Phenyl.

Ebenfalls bevorzugte Reste  $R^2$  sind durch einen Rest L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U substituiertes Phenyl, wobei L1 und L2 vorzugsweise abwesend oder  $C_{1-8}$ -Alkylen sind und L3 abwesend ist und U Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkyl, Phenyl-piperidiny, Phenyl-piperaziny, Phenyl-pyrrolidiny, Phenyl, durch  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylthio,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfinyl,  $C_{1-6}$ -Alkylendioxy, Halogen, Benzoyl- $C_{1-6}$ -alkyl, Halogen- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkanoyloxy oder Hydroxy substituiertes Phenyl; oder Naphthyl; oder Pyridyl, Thienyl, Pyrazinyl, Triazolyl, Imidazolyl, Phenyl-oxadiazolyl, Thienyl-oxadiazolyl, Furyl-oxadiazolyl, Phenylloxazolyl, Benzthiazolyl, Furyl, Pyrimidinyl, Nitrobenzthiazolyl, Phenyltetrazolyl, Piperidiny, Tetrahydropyranyl oder Morpholinyl darstellt.

Bei den Gruppen T1-T4 sind die Bedeutungen (a)-(c), (e)-(h), (k)-(n) und (r) bevorzugt.

Beispiele besonders bevorzugter Reste  $R^2$  sind Phenyl oder durch

2-Benzothiazolyl-thio- $C_{1-6}$ -alkyl,  
 2-Benzoyloxy-3-methoxypropoxy,  
 2-Benzoyloxy-3-methoxypropoxy,  
 2,3-Dihydroxypropoxy,  
 2-Hydroxy-3-benzylamino-propoxy,  
 2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy,  
 2-Hydroxy-3-phenylthiopropoxy,  
 2-Methoxy-3-phenoxypropoxy,  
 2-Methoxy-3-benzoyloxypropoxy,  
 2-Methyl-3-fluor-phenylbutyryloxy- $C_{1-6}$ -alkoxy,  
 2-Methyl-3-phenoxypropoxy,  
 2- $C_{1-6}$ -Alkenyloxy-4-phenylbutyl,  
 3,4,5-Trimethoxyphenyl-oxadiazolyl- $C_{1-6}$ -alkoxy,  
 6-Nitro-2-benzothiazolyl-thio- $C_{1-6}$ -alkyl,  
 Benzamido- $C_{1-6}$ -alkoxy,  
 Benzamido- $C_{1-6}$ -alkyl,  
 Benzo[1,3]dioxolyloxy- $C_{1-6}$ -alkoxy,  
 Benzoyl- $C_{1-6}$ -alkoxy und Ketale davon,  
 Benzoyl- $C_{1-6}$ -alkyl und Ketale davon,

Benzoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Benzoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Benzoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl-aminocarbonyl,  
Benzoyloxy,  
Benzoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-benzoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Benzoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Benzoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Benzthiazolythio-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Benzthiazolythio-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Benzylcarbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Benzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Benzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Benzylthio-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Carbamoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Carbamoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Cyano,  
Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Cyanophenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Cyclohexylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Cyclohexyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Cyclopropylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Dioxolanyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Furyl-oxadiazolyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Furoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Halo-phenoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Halobenzoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Halobenzoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Halobenzoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Halobenzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Halogen,  
Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Halophenoxy,

Halophenoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Halophenyl-oxadiazolyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Hydroxy,  
Hydroxy-benzoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Hydroxy-benzoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Imidazolylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Methoxybenzoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Methoxybenzyl-oxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Methylendioxybenzoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Morpholino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Morpholinocarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Morpholinocarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
N-Methylaminophenyl-carbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
N-Methyl-benzylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
N-Methylpyrrolylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
N-C<sub>1-6</sub>-Alkylbenzamido-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Naphthyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Nicotinoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Nicotinoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
C<sub>1-6</sub>-Alkanoylbenzoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
C<sub>1-6</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
C<sub>1-6</sub>-Alkenyl-benzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkenyloxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkenyloxy-benzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-benzoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxybenzoylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxybenzylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-benzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-benzylthio-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,

C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxyphenyl-oxadiazolyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-phenyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
C<sub>1-6</sub>-Alkyl-benzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkyl-phenoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkylendioxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkylendioxybenzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylbenzoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkylthiobenzoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkylthio-benzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Benzoyloxybenzyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Hydroxybenzyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxybenzyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxybenzylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Phenoxy-benzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Phenoxy-carbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Phenoxy-C<sub>1-6</sub>-alkenyloxy,  
Phenoxy-C<sub>1-6</sub>-alkinyloxy,  
Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkanoylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkenyloxy,  
Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl,  
Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Phenylaminocarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Phenylaminocarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Phenyl-hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Phenyl-oxadiazolyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Phenyl-oxadiazolyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Phenyl-oxazolyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Phenyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Phenylsulfamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,

Phenylsulfinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Phenylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Phenylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Phenyltetrazolyl-thio-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Phenylthio-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Phenylthio-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Pyrazinylcarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Pyridylaminocarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Pyridylaminocarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Pyridylcarbamoxyloxy,  
Pyridyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Pyridyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Pyridyl-oxadiazolyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Pyridylthio-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Pyrimidinyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Pyrimidinylthio-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Thienoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Thienoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
Thienyl-oxadiazolyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Triazolyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy,  
Trifluormethylbenzyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, oder  
Trifluormethyl-substituiertes Phenyl.

Die Verbindungen der Formel (I) oder (II) können in analoger Weise zu aus der Literatur bekannten Herstellungsverfahren hergestellt werden. Ähnliche Herstellungsverfahren werden beispielsweise in WO 97/09311 beschrieben. Einzelheiten zu den spezifischen Herstellungsverfahren können den Beispielen entnommen werden.

Die Verbindungen der Formel (I) oder (II) können auch in optisch reiner Form dargestellt werden. Die Trennung in Antipoden kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen entweder vorzugsweise auf einer synthetisch frühen Stufe durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Mandelsäure und Trennung der diastereomeren Salze durch fraktionierte Kristallisation oder vorzugsweise auf einer eher späten Stufe durch Derivatisierung mit einem chiralen Hilfsbaustein, wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Camphorsäurechlorid, und Trennung der diastereomeren Produkte durch

Chromatographie und/oder Kristallisation und anschließende Spaltung der Bindung zum chiralen Hilfsstoff. Die reinen diastereomeren Salze und Derivate können zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des enthaltenen Piperidines mit gängigen spektroskopischen Methoden analysiert werden, wobei die X-Ray Spektroskopie an Einkristallen eine besonders geeignete Methode darstellt.

Die Verbindungen der Formel (I) oder (II), bzw. der Formel (IA) oder (IIA), und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze weisen hemmende Wirkung des natürlichen Enzyms Renin auf. Letzteres gelangt aus den Nieren in das Blut und bewirkt dort die Spaltung von Angiotensinogen unter Bildung des Dekapeptids Angiotensin I, das dann in der Lunge, den Nieren und anderen Organen zum Octapeptid Angiotensin II gespalten wird. Angiotensin II erhöht den Blutdruck sowohl direkt durch arterielle Konstriktion, als auch indirekt durch die Freisetzung des Natriumionen zurückhaltenden Hormons Aldosteron aus den Nebennieren, womit ein Anstieg des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens verbunden ist. Dieser Anstieg ist auf die Wirkung von Angiotensin II selber oder des daraus als Spaltprodukt gebildeten Heptapeptids Angiotensin III zurückzuführen. Hemmer der enzymatischen Aktivität von Renin bewirken eine Verringerung der Bildung von Angiotensin I und als Folge davon die Bildung einer geringeren Menge von Angiotensin II. Die verminderte Konzentration dieses aktiven Peptid-Hormons ist die unmittelbare Ursache für die blutdrucksenkende Wirkung von Renin-Hemmern.

Die Wirkung von Reninhemmern wird unter anderem experimentell mittels in vitro-Tests nachgewiesen, wobei die Verminderung der Bildung von Angiotensin I in verschiedenen Systemen (Humanplasma, gereinigtes humanes Renin zusammen mit synthetischem oder natürlichem Reninsubstrat) gemessen wird. Unter anderem wird der folgende in vitro-Test gemäss Nussberger et. al (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, p. 39-44 verwendet. Mit diesem Test wird die Bildung von Angiotensin I in Humanplasma gemessen. Die Menge an gebildetem Angiotensin I wird in einem anschliessenden Radioimmuno-Assay bestimmt. Welche Wirkung Inhibitoren auf die Bildung von Angiotensin I haben, wird in diesem System durch den Zusatz verschiedener Konzentrationen dieser Substanzen getestet. Als  $IC_{50}$  wird diejenige Konzentration des jeweiligen Hemmstoffes bezeichnet, die die Bildung von Angiotensin I um 50% reduziert. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen in den in vitro-Systemen Hemmwirkungen bei minimalen Konzentrationen von etwa  $10^{-6}$  bis etwa  $10^{-10}$  Mol/l.

An salzverarmten Tieren bewirken Reninhemmer einen Blutdruckabfall. Das menschliche Renin unterscheidet sich von Renin anderer Spezies. Zur Prüfung von Hemmstoffen des humanen Renins werden Primaten (Marmosets, *Callithrix jacchus*) verwendet, weil humanes Renin und Primaten-Renin im enzymatisch aktiven Bereich weitgehend homolog sind. Unter anderem wird der folgende in vivo-Test eingesetzt: Die Testverbindungen werden an normotensiven Marmosets beider Geschlechter mit einem Körpergewicht von etwa 350 g, die bei Bewußtsein, freibeweglich und in ihren Normalkäfigen sind, geprüft. Blutdruck und Herzfrequenz werden mit einem Katheter in der Aorta descendens gemessen und radiometrisch erfaßt. Die endogene Freisetzung von Renin wird durch die Kombination einer 1-wöchigen salzarmen Diät mit einer einmaligen intra-muskulären Injektion von Furosemid (5-(Aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)amino]benzoesäure) (5 mg/kg) angeregt. 16 Stunden nach der Injektion von Furosemid werden die Testsubstanzen entweder direkt in die Oberschenkelarterie mittels einer Injektionskanüle oder als Suspension oder Lösung über eine Schlundsonde in den Magen verabreicht und ihre Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz ausgewertet. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in dem beschriebenen in vivo-Test bei Dosen von etwa 0.003 bis etwa 0.3 mg/kg i.v. und bei Dosen von etwa 0.3 bis etwa 30 mg/kg p.o. blutdrucksenkend wirksam.

Die Verbindungen der Formel (I) oder (II), bzw. bevorzugt der Formel (IA) oder (IIA), und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können enteral, wie oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, nasal, z.B. in Form von Nasensprays, rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder transdermal, z.B. in Form von Salben oder Pflastern, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, wie intramuskulär oder intravenös, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln können die Verbindungen der Formel (I) oder (II), bzw. bevorzugt der Formel (IA) oder (IIA), sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipienten verarbeitet werden. Als solche Excipienten kann man z.B. für Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln, Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden.

Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Excipienten z.B. vegetabile Öle, Wachse, Fette, halb feste und flüssige Polyole etc.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser.

Polyole, Sacharose, Invertzucker, Glukose etc.

Für Injektionslösungen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetabile Oele, Gallensäuren, Lecithin etc.

Für Suppositorien eignen sich als Excipientien z.B. natürliche oder gehärtete Oele, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole etc.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, viskositätserhöhende Stoffe, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) oder (II), bzw. bevorzugt der Formel (IA) oder (IIA), und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze bei der Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenosen verwenden.

Die Verbindungen der Formel (I) oder (II), bzw. bevorzugt der Formel (IA) oder (IIA), und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können auch in Kombination mit einem oder mehreren cardiovasculär wirksamen Mitteln, z.B.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Blockern wie Phentolamin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Terazosin, Tolazine, Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol, Timolol, Carteolol etc.; Vasodilatoren wie Hydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussid, Flosequinan etc.; Calcium-Antagonisten wie Amrinon, Bencyclan, Diltiazem, Fendilin, Flunarizin, Nocardipin, Nimodipin, Perhexilen, Verapamil, Gallopamil, Nifedipin etc.; ACE-Hemmern wie Cilazapril, Captopril, Enalapril, Lisinopril etc.; Kalium-Aktivatoren wie Pinacidil; anti-Serotoninergica wie Ketanserlin; Thromboxan-Synthetasehemmern; Neutrale Endopeptidase-Hemmern (NEP-Hemmern); Angiotensin II Antagonisten; sowie Diuretica wie Hydrochlorothiazid, Chlorothiazid, Acetazolamid, Amilorid, Bumetanid, Benzthiazid, Ethacrynsäure, Furosemid, Indacrinon, Metolazon, Spironolacton, Triamteren, Chlorthalidon etc.; Sympatholytica wie Methyldopa, Clonidin, Guanabenz, Reserpin; und anderen Mitteln, die für die Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder mit Diabetes oder Nierenerkrankungen wie akutem oder chronischem Nierenversagen verbundenen Gefässerkrankungen bei Mensch und Tier geeignet sind, verabreicht werden. Solche

Kombinationen können getrennt oder in Präparaten, die mehrere Komponenten enthalten, angewandt werden.

Weitere in Kombination mit den Verbindungen der Formeln (I), (IA), (II) oder (IIA) verwendbare Stoffe sind die Verbindungen der Klassen (i) bis (ix) auf Seite 1 der WO 02/40007 (sowie die dort im weiteren ausgeführten Bevorzugungen und Beispiele) und die auf den Seiten 20 und 21 der WO 03/027091 genannten Stoffe.

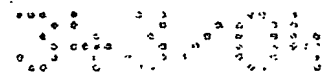
Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 3 mg bis etwa 3 g, vorzugsweise etwa 10 mg bis etwa 1 g, z.B. ungefähr 300 mg pro erwachsene Person (70 kg), verteilt auf vorzugsweise 1-3 Einzeldosen, die z.B. gleich gross sein können, angemessen sein, wobei aber die angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte, üblicherweise erhalten Kinder reduzierte Dosis ihrem Alter und Körpergewicht entsprechend geringere Dosis.

Die folgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden, Drucke in mbar angegeben. Falls nicht anders erwähnt finden die Reaktionen bei Raumtemperatur statt. Die Abkürzung „R<sub>f</sub> = xx (A)“ bedeutet beispielsweise, dass der R<sub>f</sub>-Wert xx im Lösungsmittelsystem A ermittelt wird. Das Mengenverhältnis von Lösungsmitteln zueinander ist stets in Volumenanteilen angegeben. Chemische Namen für End- und Zwischenprodukte wurden mit Hilfe des Programmes AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature) erzeugt. Falls nicht anders erwähnt ist die absolute Stereochemie der 3-Alkoxy-4-phenyl-piperidin-Einheit (3R,4R).

HPLC-Gradienten auf Hypersil BDS C-18 (5 µm); Säule: 4 x 125 mm

- I 90% Wasser/10% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 5 Minuten + 2.5 Minuten (1.5 ml/min)
- II 95% Wasser/5% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 40 Minuten (0.8 ml/min)

Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:



Rf. Verhältnis von Laufstrecke einer Substanz zu Entfernung der Laufmittelfront vom Startpunkt bei Dünnschichtchromatographie

Rt Retentionszeit einer Substanz bei HPLC (in Minuten)

Smp. Schmelzpunkt (Temperatur)

#### Generelle Methode A: (N-BOC-Entschützung)

Die Lösung von 1 mmol „N-BOC-Derivat“ in 5 ml Chloroform wird nacheinander mit 15 ml Methanol und 2.5 ml 2N HCl versetzt und während 18 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, auf 1M wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 60 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1x 60 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

#### Generelle Methode B: (N-Cbz-Entschützung)

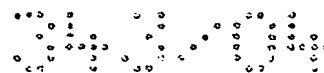
Die Lösung von 1 mmol „N-Cbz-Derivat“ in 15 ml Tetrahydrofuran wird in Gegenwart von 100 - 200 mg Pd/C 10 % während 2 – 20 Stunden bei 15 – 20° C hydriert. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

#### Generelle Methode C: (9-BBN Reduktion)

Die Lösung von 1 mmol „Laktam“ in 3 ml Tetrahydrofuran wird mit 9-BBN (0.5M in Tetrahydrofuran) (3.2 – 6.4 equiv.) versetzt und während 1 – 2 Stunden am Rückfluss gerührt (Umsatzkontrolle mit HPLC). Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethanolamin (3.2 – 6.4 equiv) versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester – Heptan 1:1 (30 ml) bei 0°C über Nacht verrührt, klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

#### Generelle Methode D: (O-Alkylierung)

Die Lösung von 1 mmol „Alkohol“, 1.0 – 2.0 mmol „Benzylhalid“ in 2.0 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren bei – 10°C mit 1.1 mmol Natriumhydrid –Dispersion (60%-ig) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde bei – 10° C und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 1M wässrige



Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (1 x 50 ml) und Sole (1x 60 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

#### Generelle Methode E: (Chlorierung)

Die Lösung von 40 mmol „Benzylalkohol“ in 6.40 ml Pyridin und 100 ml Dichlormethan wird langsam bei 0 – 5°C zur vorgekühlten Lösung von 7.65 ml Thionylchlorid in 20 ml Dichlormethan getropft. Das Reaktionsgemisch wird je 1 Stunde bei 0°C und danach bei Raumtemperatur gerührt und anschliessen auf 200 ml Eiswasser gegossen. Das Gemisch wird mit Dichlormethan (2 x 200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit 1M wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 200 ml) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

#### Generelle Methode F: (Phenol-Alkylierung I)

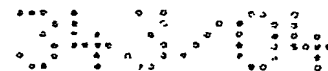
Die Mischung von 20 mmol „Phenol“ in 60 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 4.15 g Kaliumcarbonat und 30 mmol „Halid“ oder „Tosylat“ während 24 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird sodann eingedampft. Der Rückstand wird mit 1M wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 ml) versetzt und mit Essigester (2 x 60 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 60 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

#### Generelle Methode G: (Phenol-Alkylierung II)

Eine Suspension von 1 mmol „Tosylat“, 2 mmol „Phenol“, 2 mmol Kaliumcarbonat und 20 ml Acetonitril wird während 24 h bei 90°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird sodann eingedampft. Der Rückstand wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Essigester (2x) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

#### Generelle Methode H: (Tosylierung)

Eine Lösung von 12 mmol p-Toluolsulfonsäurechlorid in 15 ml Dichlormethan wird zur Lösung von 10 mmol „Alkohol“, 15 mmol Triethylamin, 1 mmol 4-Dimethylaminopyridin in 90



ml Dichlormethan bei 0°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird während 2-18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und anschliessend mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

#### Generelle Methode I: (Phenol-Alkylierung III)

Eine Suspension von 1 mmol „Phenol“, 1.0 – 1.5 mmol „Tosylat“ oder „Bromid“, 1.5 mmol Caesiumcarbonat und 2 ml Acetonitril wird während 2 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch abgekühlt auf Wasser gegossen und mit Essigester (2x) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

#### Beispiel 1:

##### 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-methoxy-5-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.215 g 4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

##### a) 4-[4-(3-Benzyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.238 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.122 g 1-Chlormethyl-3-methoxy-5-(3-methoxy-propoxy)-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.42 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 6.19.

##### b) 1-Chlormethyl-3-methoxy-5-(3-methoxy-propoxy)-benzol

Analog Methode E werden 1.13 g [3-Methoxy-5-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.50 (EtOAc – Heptan 1:1).

##### c) [3-Methoxy-5-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-methanol

Analog Methode F werden 3.15 g 3-Hydroxymethyl-5-methoxy-phenol mit 1-Chlor-3-methoxypropan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.27 (EtOAc – Heptan 1:1). R<sub>t</sub> = 3.23.

#### Beispiel 2:

##### 6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzol[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.143 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy] piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.340 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.193 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten.  $R_f = 0.30$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 5.99$ .

b) 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode E werden 0.37 g 6-Hydroxymethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten.  $R_f = 0.60$  (EtOAc – Heptan 2:1).  $R_t = 4.05$ .

c) 6-Hydroxymethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Die Suspension von 1.79 g 6-Hydroxymethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, 2.20 ml 1-Chlor-3-methoxypropan, 10g KF auf Aluminiumoxid und 0.033 g Kaliumiodid in 150 ml Acetonitril wird während 72 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, klarfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.  $R_f = 0.60$  (Dichlormethan – Methanol 9:1);  $R_t = 2.74$ .

d) 6-Hydroxymethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Die Mischung von 6.9 g 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure methyl ester und 230 ml Tetrahydrofuran wird auf – 40°C gekühlt. Während 30 Minuten werden bei – 40°C 88.9 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1.5M in Toluol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei – 40°C bis – 20°C während 1.5 Stunden gerührt und anschliessend vorsichtig auf 150 ml 2N HCl (kalt) gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und die Wasserphase mit Tetrahydrofuran (5 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 100 ml) gewaschen, über Watte filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird durch Kristallisation (aus Ethanol) die Titelverbindung als beige Kristalle erhalten.  $R_f$  (EtOAc – Heptan 2:1) = 0.16;  $R_t = 2.23$ ; Smp.: 186 – 187°C.

Beispiel 3:

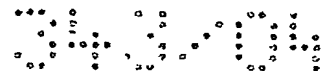
2(R,S)-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-N-[2-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-propionamid

Analog Methode A wird aus 0.075 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-[2(R,S)-(3-methoxy-propoxy)-phenylcarbamoyl]-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-[2(R,S)-(3-methoxy-propoxy)-phenylcarbamoyl]-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

0.07 ml 4-Methyl-morpholin und eine Lösung von 0.12 ml Cyanphosphonsäure diethylester in 2 ml N,N-Dimethylformamid werden zur Lösung von 0.29 g 3-(1(R,S)-Carboxy-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.13



g 2-(3-Methoxy-propoxy)-phenylamin in 5 ml N,N-Dimethylformamid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung, Wasser, 1N HCl und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.57 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:0.5); R<sub>t</sub> = 6.13.

b) 3-(1(R,S)-Carboxy-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.33 g 3-(1(R,S)-Ethoxycarbonyl-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 4 ml Methanol und 1 ml 2N NaOH wird während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1.5 ml 4N HCl versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>t</sub> = 5.33.

c) 3-(1(R,S)-Ethoxycarbonyl-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.5 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.15 ml 2-Brompropionsäure ethyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.40 (EtOAc-Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.93/6.0.

d) 2-(3-Methoxy-propoxy)-phenylamin

Eine Suspension von 2.55 g 1-(3-Methoxy-propoxy)-2-nitro-benzol, 3.72 g Ammoniumformiat in 25 ml Methanol wird in Gegenwart von 0.26 g Pd/C 10% während 1.5 Stunden am Rückfluss hydriert. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst, mit Wasser (2x) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als rotes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.30 (EtOAc-Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 2.28.

e) 1-(3-Methoxy-propoxy)-2-nitro-benzol

Eine Suspension von 2.00 g 2-Nitrophenol, 1.72 g 1-Chlor-3-methoxypropan und 3.04 g Kaliumcarbonat in 20 ml N,N-Dimethylformamid wird während 23 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Essigester und einem Gemisch Wasser/Sole 9:1 verteilt. Die Wasserphase wird mit Essigester (2x) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOAc-Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 4.08.

Beispiel 4:

4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methoxy-propoxy)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.051 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methoxy-propoxy)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-[2-(3-methoxy-propoxy)-phenoxy]-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.068 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.024 g 2-(3-Methoxy-propoxy)-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.15 (EtOAc-Heptan 1:2); Rt = 6.07.

b) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode H wird aus 2.00 g 3-(2-Hydroxy-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbes Oel hergestellt. Rf = 0.46 (EtOAc-Heptan 1:2). Rt = 5.99.

c) 3-(2-Hydroxy-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

8.54 g 3-Allyloxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester werden unter Rühren bei Raumtemperatur im Gemisch Tetrahydrofuran/Wasser 3:1 (52 ml) vorgelegt und mit 2.07 ml Osmiumtetroxid (2.5 wt% in tert.-BuOH) versetzt. Anschliessend werden 9.00 g Natriumperiodat portionenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 2 Stunden weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch Dichlormethan/Methanol 1:1 (150 ml) suspendiert, auf 5°C abgekühlt und portionenweise mit 3.96 g Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden bei 5°C gerührt und anschliessend eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Dichlormethan verrührt, über Glasfaserfilter filtriert und nachgewaschen mit Dichlormethan. Das Filtrat wird mit einem Gemisch Sole/Wasser 1:1 gewaschen, über Watte filtriert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.17 (EtOAc-Heptan 1:1). Rt = 5.22.

d) 3-Allyloxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

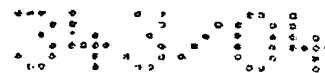
Analog Methode D werden 9.53 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 3.42 ml Allylbromid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.31 (EtOAc-Heptan 1:2); Rt = 6.03.

e) 2-(3-Methoxy-propoxy)-phenol

Eine Suspension von 2.00 g Catechol, 2.13 g 1-Chlor-3-methoxypropan und 3.77 g Kaliumcarbonat in 15 ml N,N-Dimethylformamid wird während 2.5 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird im Gemisch Methanol/Wasser 1:1 gelöst, mit HCl konz. angesäuert und mit Heptan (3x) extrahiert. Die organische Phase wird mit 20%ig KOH-Lösung, Wasser und Sole gewaschen. Die vereinigten Waschphasen werden mit HCl konz. angesäuert und mit Heptan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als oranges Oel erhalten. Rf = 0.30 (EtOAc-Heptan 1:2); Rt = 3.50.

Beispiel 5:

6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin



Analog Methode C wird aus 0.220 g 6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4] oxazin-3-on (Beispiel 2) die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 6:

5-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3-(3-methoxy-propyl)-3H-benzooxazol-2-on

Analog Methode A wird aus 0.098 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-5-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.206 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-(3R,4R)-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 2 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren auf 0°C gekühlt und mit 12 mg Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt. Die Mischung wird 30 Minuten bei 0°C gerührt und anschliessend mit 0.048 ml 1-Chlor-3-methoxy-propan und 5 mg Natriumiodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 14 Stunden bei 80°C gerührt, abgekühlt und auf Wasser (40 ml) gegossen. Das Gemisch wird mit Essigester (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2 x 40 ml) und Sole (1 x 40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.25 (Toluol – EtOAc 2:1); R<sub>t</sub> = 6.03.

b) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-(3R,4R)-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-ylmethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Zur gerührten Emulsion von 0.640 g 3-(3-Amino-4-hydroxy-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.086 g Natriumhydrogencarbonat in 4 ml Methanol und 4 ml Wasser werden 0.133 ml Chlorameisensäurephenylester getropft. Das Reaktionsgemisch wird während 15 Minuten gerührt und sodann mit 2 ml Methanol versetzt. Nach weiteren 15 Minuten wird mit 0.51 ml 2N NaOH versetzt. Die Mischung wird nach weiteren 10 Minuten mit 20 ml 0.5N HCl versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 30ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (30 ml) und Sole (30 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.52 (EtOAc –Heptan 3:1); R<sub>t</sub> = 5.56.

c) 3-(3-Amino-4-hydroxy-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 2.16 g 3-(4-Allyloxy-3-nitro-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 15 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0.025 g Bis (triphenylphosphin) palladium (II) acetat und 0.075 g Lithiumborhydrid versetzt und 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 1M Natriumhydrogencarbonat (50 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (50 ml) und Sole (50 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem

Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.38 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 6.02.

d) 3-(4-Allyloxy-3-nitro-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 2.0 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 1.06 g 1-Allyloxy-4-chlormethyl-2-nitro-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.31 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 6.99.

e) 1-Allyloxy-4-chlormethyl-2-nitro-benzol

Analog Methode E werden 2.0 g (4-Allyloxy-3-nitro-phenyl)-methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.44 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 4.44.

f) (4-Allyloxy-3-nitro-phenyl)-methanol

Die Lösung von 2.4 g 4-Allyloxy-3-nitro-benzaldehyd in 30 ml Methanol wird unter Rühren auf 0°C gekühlt und anschliessend während 5 Minuten portionenweise mit 0.48 g Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch während 30 Minuten bei 0°C gerührt, dann auf gekühlte 2N HCl (100ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (100 ml), 1M Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 ml) und Sole (100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.12 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 3.37.

g) 4-Allyloxy-3-nitro-benzaldehyd

Analog Methode F werden 25 g 4-Hydroxy-3-nitrobenzaldehyd und 25.1 ml Allylbromid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelblicher Feststoff erhalten. R<sub>f</sub> = 0.30 (EtOAc – Heptan 1:2). R<sub>t</sub> = 4.00.

Beispiel 7:

4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[7-(3-methoxy-propoxy)-benzofuran-2-ylmethoxy]-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.135 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[7-(3-methoxy-propoxy)-benzofuran-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[7-(3-methoxy-propoxy)-benzofuran-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.339 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.215 g 2-Chlormethyl-7-(3-methoxy-propoxy)-benzofuran umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.37 (EtOAc-Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 6.26.

b) 2-Chlormethyl-7-(3-methoxy-propoxy)-benzofuran

Analog Methode E werden 0.222 g [7-(3-Methoxy-propoxy)-benzofuran-2-yl]-methanol umgesetzt. Die rohe Titelverbindung wird als orangegelbes Oel erhalten. R<sub>t</sub> = 4.71.

c) 7-(3-Methoxy-propoxy)-benzofuran-2-yl]-methanol

2.24 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1.5M in Toluol) werden zur Lösung von 0.42 g 7-(3-Methoxy-propoxy)-benzofuran-2-carbonsäure ethyl ester in 25 ml Dichlormethan bei 0°C zugetropft. Nach 3 Stunden bei 0°C wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 2 ml Essigester versetzt und während 1 Stunde gerührt. Anschliessend werden 3.5 ml 1M Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung zugegeben. Man rührt während einer Stunde gerührt und dampft anschliessend das Dichlormethan ein. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N HCl und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc-Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 3.56.

d) 7-(3-Methoxy-propoxy)-benzofuran-2-carbonsäure ethyl ester

Eine Suspension von 1.95 g 2-Hydroxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzaldehyd, 1.16 ml Chloressigsäure ethyl ester und 2.51 g Kaliumcarbonat in 100 ml N,N-Dimethylformamid wird während 19 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser (bei 0°C) gegossen, ausgerührt und anschliessend mit Dichlormethan (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.50 (EtOAc-Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 4.72.

e) 2-Hydroxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzaldehyd

Eine Lösung von 5.00 g 2,3-Dihydroxy-benzaldehyd in 10 ml Dimethylsulfoxid wird zur Suspension von 3.77 g Natriumhydrid-Dispersion (55%-ig) in 28 ml Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde gerührt und sodann mit einer Lösung von 3.81 g 1-Chlor-3-methoxypropan in 2 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Nach 2 Stunden werden 0.50 g Natriumiodid zugegeben. Nach 16 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen, mit 4N HCl auf pH 2 angesäuert und mit Dichlormethan (7x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0.5N HCl (2x) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.23 (Dichlormethan-Methanol 95:5); R<sub>t</sub> = 3.60.

Beispiel 8:

N-[5-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-methyl-phenyl]-N-(3-methoxy-propyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.225 g 3-{3-[Acetyl-(3-methoxy-propyl)-amino]-4-methyl-benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{3-[Acetyl-(3-methoxy-propyl)-amino]-4-methyl-benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.238 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.147 g N-(5-Chlormethyl-2-methyl-phenyl)-N-(3-methoxy-propyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.12 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.90.

b) N-(5-Chlormethyl-2-methyl-phenyl)-N-(3-methoxy-propyl)-acetamid

Analog Methode E werden 0.40 g N-(5-Hydroxymethyl-2-methyl-phenyl)-N-(3-methoxy-propyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht bräunliches Oel erhalten.  $R_f = 0.38$  (EtOAc – Heptan 3:1);  $R_t = 3.86$ .

c) N-(5-Hydroxymethyl-2-methyl-phenyl)-N-(3-methoxy-propyl)-acetamid

Die Lösung von 0.892 g N-(5-Hydroxymethyl-2-methyl-phenyl)-acetamid in 8 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren auf 0°C gekühlt und mit 0.16 g Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt. Die Mischung wird während 30 Minuten bei 0°C gerührt und anschliessend mit 0.489 ml 1-Chlor-3-methoxy-propan und 60 mg Natriumiodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 48 Stunden bei 80°C gerührt, abgekühlt und auf Wasser (50 ml) gegossen. Das Gemisch wird mit Essigester (2 x 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2 x 50 ml) und Sole (1 x 50 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als oranges Oel erhalten.  $R_t = 2.73$ .

d) N-(5-Hydroxymethyl-2-methyl-phenyl)-acetamid

Die Lösung von 11.3 g (3-Amino-4-methyl-phenyl)-methanol in 500 ml Chloroform wird unter Rühren auf 0°C gekühlt und mit 13.4 ml Triethylamin versetzt. Es werden langsam 6.03 ml Acetylchlorid zugetropft. Anschliessend wird während 2 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser (1 L) gegossen und mit Dichlormethan (2 x 350 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (350 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht bräunlicher Feststoff erhalten.  $R_f = 0.10$  (Dichlormethan-Diethylether 1:2);  $R_t = 2.14$ .

Beispiel 9:

N-[3-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy-methyl)-phenyl]-N-(3-methoxy-propyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.222 g 3-{3-[Acetyl-(3-methoxy-propyl)-amino]-benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{3-[Acetyl-(3-methoxy-propyl)-amino]-benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.238 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.128 g N-(3-Chlormethyl-phenyl)-N-(3-methoxy-propyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.20$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 5.80$ .

b) N-(3-Chlormethyl-phenyl)-N-(3-methoxy-propyl)-acetamid

Analog Methode E werden 0.300 g N-(3-Hydroxymethyl-phenyl)-N-(3-methoxy-propyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht bräunliches Oel erhalten.  $R_f = 0.54$  (EtOAc – Heptan 6:1);  $R_t = 3.65$ .

c) N-(3-Hydroxymethyl-phenyl)-N-(3-methoxy-propyl)-acetamid

Analog Beispiel 8c werden 0.40 g N-(3-Hydroxymethyl-phenyl)-acetamid und 0.978 ml 1-Chlor-3-methoxy-propan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als beiges Oel erhalten.  $R_f = 0.17$  (EtOAc – Heptan 6:1);  $R_t = 2.55$ .

d) N-(3-Hydroxymethyl-phenyl)-acetamid

Analog Beispiel 8d werden 10.16 g (3-Amino-phenyl)-methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als beiger Feststoff erhalten.  $R_f = 0.21$  (EtOAc – Heptan 4:1);  $R_t = 2.07$ .

## Beispiel 10:

6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-1H-indol

Analog Methode B wird aus 0.116 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-indol-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-indol-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.155 g 3-(1H-Indol-6-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 1.5 ml DMPU wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0.015 g Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt. Die Mischung wird während 5 Minuten gerührt und anschliessend mit 0.081 ml 1-Chlor-3-methoxy-propan und 0.007 g Tetrabutylammoniumiodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt und auf Wasser (20 ml) gegossen. Das Gemisch wird mit tert.-Butyl methylether (2 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2 x 20 ml) und Sole (1 x 20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als oranges Oel erhalten.  $R_f = 0.25$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 27.51$ . (SSG1TFA)

b1) 3-(1H-Indol-6-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl esterb2) 3-(1H-Indol-4-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.507 g des Regioisomerengemisches bestehend aus 3-(1-Acetyl-1H-indol-6-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (45%) und 3-(1-Acetyl-1H-indol-4-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (55%) in 15 ml Methanol wird mit 0.030 g Natriumhydroxid (fest) versetzt und während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 20 ml Wasser gegossen, mit 2.0 ml 0.5N HCl (kalt) versetzt und mit Essigester (2 x 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 30 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand werden mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindungen als leicht gelbliche Oele erhalten. b1:  $R_f = 0.91$  (Dichlormethan-Diethylether 4:1);  $R_t = 25.65$  (SSG1TFA). b2:  $R_f = 0.88$  (Dichlormethan-Diethylether 4:1);  $R_t = 25.28$  (SSG1TFA).

c) 3-(1-Acetyl-1H-indol-6-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Gehalt: 45%) und 3-(1-Acetyl-1H-indol-4-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Gehalt: 55%); Regioisomerengemisch

Die Lösung von 0.640 g 3-[3-(Acetyl-hydroxy-amino)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 6.56 ml Vinylacetat wird unter Rühren auf 35° C erwärmt, mit 0.100 g Lithiumtetrachlorpalladat (II) versetzt und während 20 Stunden bei 55° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser

(40 ml) gegossen und mit Essigester (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (1 x 40 ml) und Sole (1 x 40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand werden mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindungen (Regioisomerengemisch) als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.38 (EtOAc – Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 26.04 (45%) / 26.16 (55%) (SSG1TFA).

d) 3-[3-(Acetyl-hydroxy-amino)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Mischung von 40 mg Pt/C 5% und 2.0 ml Tetrahydrofuran wird während 30 Minuten vorhydriert. Nach Zugabe der Lösung von 0.630 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(3-nitro-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 8.0 ml Tetrahydrofuran, 0.080 ml Dimethylsulfoxid und 0.060 ml wässrigem Ammoniak (25 %-ig) wird das Reaktionsgemisch während 2 Stunden bei 15° C hydriert. Anschliessend wird klarfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, abgekühlt auf 0°C und nacheinander mit 1.0 ml Wasser, 0.124 g Natriumhydrogencarbonat und 0.070 ml Acetylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei 0°C gerührt, auf Wasser (40 ml) gegossen und mit Essigester (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (1 x 40 ml) und Sole (1 x 40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindungen als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.32 (EtOAc – Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 5.36.

e) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(3-nitro-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.512 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 0.355 g 3-Nitrobenzylchlorid in 3.0 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren bei – 10°C mit 0.022 g Natriumhydrid –Dispersion (60%-ig) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 2.5 Stunden bei –10° C gerührt, anschliessend auf 1M wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (25 ml) gegossen und mit Essigester (2 x 25 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2 x 25 ml) und Sole (1 x 25 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.35 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.94.

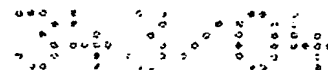
f) 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 3.0 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-ol in 30 ml Essigester wird unter Rühren auf 0°C gekühlt und mit 30 ml gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Bei 0-5° C werden 1.32 ml Ameisensäure-benzylester zugetropft. Nach 10 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf Wasser (250 ml) gegossen und mit Essigester (2 x 250 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 250 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.35 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.94. Smp. 71 – 73°C.

g) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-ol

Analog Methode A werden 4.10 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Feststoff erhalten. R<sub>f</sub> = 0.24 (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. 25% = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 3.56.

Beispiel 11:



4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-1H-indol

Analog Methode B wird aus 0.155 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-indol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-indol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 10a werden 0.148 g 3-(1H-Indol-4-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 10b2) und 0.110 ml 1-Chlor-3-methoxypropan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.25$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 27.24$  Min (SSG1TFA).

Beispiel 12:

4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-methyl-benzyloxy]-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.210 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-methyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-methyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.238 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.125 g 4-Chlormethyl-2-(3-methoxy-propoxy)-1-methyl-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_t = 6.39$ .

b) 4-Chlormethyl-2-(3-methoxy-propoxy)-1-methyl-benzol

Analog Methode E werden 1.0 g [3-(3-Methoxy-propoxy)-4-methyl-phenyl]-methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.53$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 4.93$ .

c) [3-(3-Methoxy-propoxy)-4-methyl-phenyl]-methanol

Zu der gerührten Mischung von 1.02 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml Tetrahydrofuran wird bei 20 – 60° C die Lösung von 7.70 g 3-(3-Methoxy-propoxy)-4-methyl-benzoesäure 3-methoxy-propyl ester in 20 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird während 3 Stunden am Rückfluss gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Es werden nacheinander 2 ml Wasser, 2 ml 2N NaOH und nochmals 2 ml Wasser zugetropft. Die Suspension wird während 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 250 ml 2N HCl (kalt) gegossen und mit Essigester (2 x 200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit 2N HCl (100 ml), Wasser (100 ml) und Sole (1 x 100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.23$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 3.59$ .

d) 3-(3-Methoxy-propoxy)-4-methyl-benzoesäure 3-methoxy-propyl ester

Die Mischung von 5.0 g 3-Hydroxy-4-methylbenzoesäure und 12.95 g Kaliumcarbonat in 80 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 7.45 g 1-Chloro-3-methoxy-propan versetzt und während 24 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, mit einem Gemisch Wasser/Sole 1:1 (1 x 250 ml) versetzt und mit Essigester (2 x 250 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit einem Gemisch Wasser/Sole 1:1 (1 x 250 ml) und Sole (1 x 250 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.38 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 4.83.

Beispiel 13:

7-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.400 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.477 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.268 g 7-Chlormethyl-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.11 (EtOAc – Heptan = 1:1); R<sub>t</sub> = 5.89.

b) 7-Chlormethyl-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode E werden 0.870 g 7-Hydroxymethyl-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.48 (EtOAc – Heptan = 2:1); R<sub>t</sub> = 3.95.

c) 7-Hydroxymethyl-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Beispiel 2c werden 1.28 g 7-Hydroxymethyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on mit 1.59 ml 1-Chlor-3-methoxypropan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.24 (Dichlormethan – Methanol = 95:5); R<sub>t</sub> = 2.71.

d) 7-Hydroxymethyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Beispiel 2d werden 1.90 g 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-carbonsäure-ethylester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als beiger Feststoff erhalten. R<sub>f</sub> = 0.14 (Dichlormethan – Methanol = 9:1); R<sub>t</sub> = 2.25.

e) 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-carbonsäure-ethylester

Die Lösung von 2.80 g 4-(2-Methoxycarbonyl-vinyl)-3-nitro-benzoesäure-ethylester in 20 ml Eisessig wird in Gegenwart von 0.288 g Pd/C 10% während 16 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde bei 70°C gerührt und anschliessend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 250 ml 1M Natriumhydrogencarbonat versetzt und mit Essigester (2 x 250 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (250 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Kristallisation (Essigester – Hexan) die Titelverbindung als weisser Feststoff erhalten. R<sub>f</sub> = 0.24 (EtOAc – Heptan 1:1).

f) 4-(2-Methoxycarbonyl-vinyl)-3-nitro-benzoesäure-ethylester

Die Lösung von 3.20 g 4-(2-Chlor-2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-nitro-benzoesäure- ethylester in 130 ml Tetrahydrofuran wird mit 6.46 ml Triethylamin versetzt und während 18 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser (300 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 300 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2 x 300 ml) und Sole (150 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als leicht gelblicher Feststoff erhalten. Rf = 0.30 (EtOAc – Heptan 1:2). Rt = 4.50.

#### Beispiel 14:

N-(2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.098 g 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.30 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.16 g N-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farblores Oel erhalten. Rf = 0.17 (EtOAc-Heptan 3:1); Rt = 5.65.

#### Beispiel 15:

4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.070 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-phenoxy]-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.25 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.070 g 2-(2-Methoxy-ethoxymethyl)-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten. Rf = 0.10 (EtOAc-Heptan 1:3); Rt = 6.17.

b) 2-(2-Methoxy-ethoxymethyl)-phenol

Analog Beispiel 6c werden 1.68 g 1-Allyloxy-2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farblores Oel erhalten. Rf = 0.20 (EtOAc-Heptan 1:3); Rt = 3.10.

c) 1-Allyloxy-2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-benzol

0.47 g Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) werden zur Lösung von 2.10 g 1-Allyloxy-2-chlormethyl-benzol und 0.94 ml 2-Methoxy-ethanol in 10 ml N,N-Dimethylformamid bei 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 1M wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Essigester (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen,

mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc-Heptan 1:5); R<sub>t</sub> = 4.34.

Beispiel 16:

7-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.185 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.262 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.148 g 7-Chlormethyl-1-(3-methoxy-propyl)-1H-chinolin-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.28 (EtOAc – Heptan = 2:1); R<sub>t</sub> = 5.91.

b) 7-Chlormethyl-1-(3-methoxy-propyl)-1H-chinolin-2-on

Analog Methode E werden 0.500 g 7-Hydroxymethyl-1-(3-methoxy-propyl)-1H-chinolin-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelblicher Feststoff erhalten. R<sub>f</sub> = 0.65 (Dichlormethan – Methanol = 10:1); R<sub>t</sub> = 3.76.

c1) 7-Hydroxymethyl-1-(3-methoxy-propyl)-1H-chinolin-2-on

c2) [2-(3-Methoxy-propoxy)-chinolin-7-yl]-methanol

Analog Beispiel 2c werden 2.66 g 7-Hydroxymethyl-1H-chinolin-2-on mit 3.34 ml 1-Chlor-3-methoxypropan umgesetzt. Die Titelverbindungen werden als leicht gelbliche Öle erhalten.

c1: R<sub>f</sub> = 0.23 (Dichlormethan – Methanol = 20:1); R<sub>t</sub> = 2.58.

c2: R<sub>f</sub> = 0.30 (Dichlormethan – Methanol = 20:1); R<sub>t</sub> = 2.76.

d) 7-Hydroxymethyl-1H-chinolin-2-on

Analog Beispiel 2d werden 0.439 g 2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin-7-carbonsäure-ethyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelblicher Feststoff erhalten. R<sub>f</sub> = 0.10 (Dichlormethan – Methanol = 10:1); R<sub>t</sub> = 2.14.

Beispiel 17:

7-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-chinolin

Analog Methode A wird aus 0.258 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(3-methoxy-propoxy)-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(3-methoxy-propoxy)-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure- tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.300 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.181 g 7-Chlormethyl-2-(3-methoxy-

propoxy)-chinolin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.42$  (EtOAc – Heptan = 1:1);  $R_t = 6.33$ .

b) 7-Chlormethyl-2-(3-methoxy-propoxy)-chinolin

Analog Methode E werden 0.690 g [2-(3-Methoxy-propoxy)-chinolin-7-yl]-methanol (Beispiel 16c2) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelblicher Feststoff erhalten.  $R_f = 0.50$  (EtOAc – Heptan = 1:2);  $R_t = 4.64$ .

Beispiel 18:

6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1'-(3-methoxy-propyl)-spiro[cyclopropan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

Analog Methode A wird aus 0.595 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}3-[1'-(3-methoxy-propyl)-2'-oxo-]-spiro[cyclopropan-1,3'-[3H]indol]-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}3-[1'-(3-methoxy-propyl)-2'-oxo-]-spiro[cyclopropan-1,3'-[3H]indol]-6-ylmethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester  
Analog Methode D werden 0.500 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.504 g 6-Brommethyl-1'-(3-methoxy-propyl)-spiro[cyclopropan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.13$  (EtOAc – Heptan = 1:1);  $R_t = 6.05$ .

b) 6-Brommethyl-1'-(3-methoxy-propyl)-spiro[cyclopropan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on  
Die Mischung von 1.43 g 6-Methyl-1'-(3-methoxy-propyl)-spiro[cyclopropan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on, 1.06g N-Brom-succinimid, 0.019 g 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) und 0.028 g Dibenzoylperoxid in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff wird unter Rühren zum Rückfluss erwärmt. Das Reaktionsgefäß wird während der Reaktionszeit mit einer 150W Lampe bestrahlt. Nach 1 Stunde werden nochmals 0.019 g 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) und 0.028 g Dibenzoylperoxid zugegeben. Es wird während 1 Stunde weitergerührt (Succinimid kristallisiert aus). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als leicht oranges Oel erhalten.  $R_f = 0.38$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 16.40$  (SSG1TFA).

c) 6-Methyl-1'-(3-methoxy-propyl)-spiro[cyclopropan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on  
Die unter Argon hergestellte Lösung von 0.161 g 1.3-Bis(2.6-Di-L-propylphenyl)imidazoliumchlorid und 0.194 g di-Palladium-tris(dibenzylidenaceton) Chloroform Komplex in 80 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren mit der Lösung von 4.67 g Cyclopropanecarbonsäure (2-brom-5-methyl-phenyl)-(3-methoxy-propyl)-amid in 40 ml Tetrahydrofuran versetzt. Während 10 Minuten werden 28.9 ml Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (1M in Tetrahydrofuran) zugetropft. Anschliessend wird während 48 Stunden bei 68°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Eis-Wasser (150 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 150 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2 x 150 ml) und Sole (1 x 150 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.25$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 15.69$  (SSG1TFA).

d) Cyclopropanecarbonsäure (2-brom-5-methyl-phenyl)-(3-methoxy-propyl)-amid

Analog Beispiel 8c werden 15.5 g Cyclopropancarbonsäure (2-brom-5-methyl-phenyl)-amid und 7.33 ml 1-Chlor-3-methoxy-propan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.09$  (EtOAc – Heptan = 1:4);  $R_t = 4.56$ .

e) Cyclopropancarbonsäure (2-brom-5-methyl-phenyl)-amid

Die Lösung von 13.95 g 2-Bromo-5-methyl-phenylamin in 250 ml Chloroform wird unter Rühren auf 0°C gekühlt und mit 12.6 ml Triethylamin versetzt. Es werden langsam 7.56 ml Cyclopropancarbonsäurechlorid zugetropft. Man rührt während je 1 Stunde bei 0°C und bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser (400 ml) gegossen und mit Dichlormethan (1 x 250 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (350 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Kristallisation aus Essigester die Titelverbindung als weisser Feststoff erhalten.  $R_f = 0.37$  (Essigester - Heptan 1:4);  $R_t = 4.19$ .

Beispiel 19:

4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[7-(3-methoxy-propoxy)-2,3-dihydro-benzofuran-2(R,S)-ylmethoxy]-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.093 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[7-(3-methoxy-propoxy)-2,3-dihydro-benzofuran-2(R,S)-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[7-(3-methoxy-propoxy)-2,3-dihydro-benzofuran-2(R,S)-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

0.035 ml Ameisensäure werden zur Suspension von 0.20 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[7-(3-methoxy-propoxy)-benzofuran-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 7a) und 0.20 g Pd/C 10% in 3 ml Aceton gegeben. Nach 15 Minuten werden 0.16 ml Triethylamin portionenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.34$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 6.24$ .

Beispiel 20:

3-[4-Fluor-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.220 g 3-[4-Fluor-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[4-Fluor-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester

Analog Methode D werden 0.213 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.114 g 4-Chlormethyl-1-fluor-2-(3-methoxy-propoxy)-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_t = 6.28$ .

b) 4-Chlormethyl-1-fluor-2-(3-methoxy-propoxy)-benzol

Analog Methode E werden 1.0 g [4-Fluor-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. Rt = 4.62.

c) [4-Fluor-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-methanol

Analog Beispiel 12c werden 9.0 g 4-Fluor-3-(3-methoxy-propoxy)-benzoesäure 3-methoxy-propyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. Rt = 3.28.

d) 4-Fluor-3-(3-methoxy-propoxy)-benzoesäure 3-methoxy-propyl ester

Analog Beispiel 12d werden 5.0 g 4-Fluor-3-hydroxy-benzoesäure umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. Rt = 4.55.

Beispiel 21:

6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3-methyl-1H-indol

Die Lösung von 0.150 g 3-[7-Brom-1-(3-methoxy-propyl)-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 5.0 ml Methanol wird mit 0.027 ml Triethylamin versetzt und in Gegenwart von 30 mg Pd/C 5 % während 16 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung erhalten.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[7-Brom-1-(3-methoxy-propyl)-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.208 g 3-(7-Bromo-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 2.0 ml N,N-Dimethylformamid wird auf 0°C gekühlt, mit 0.023 g Natriumhydrid-Dispersion (60%) versetzt und während 10 Minuten gerührt. Man versetzt nacheinander mit 0.126 ml 1-Chlor-3-methoxypropan und 0.011 g Tetrabutylammoniumiodid und rührt anschliessend während 18 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf 1M Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (30 ml) und Sole (30 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.17 (EtOAc - Heptan 1:2); Rt = 6.60.

b) 3-(7-Brom-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.500 g 3-(2-Brom-3-nitro-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 6.5 ml Tetrahydrofuran wird unter Argon auf -45° C gekühlt und langsam mit 4.0 ml 1-Propenylmagnesium bromid (0.5M in Tetrahydrofuran) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 15 Minuten gerührt, anschliessend auf gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (10 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 25 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (25 ml) und Sole (25 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.21 (EtOAc - Heptan 1:2); Rt = 6.17.

c) 3-(2-Brom-3-nitro-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode D werden 1.30 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 10f) und 1.0 g 2-Brom-1-brommethyl-3-nitro-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.29$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 6.12$ .

Beispiel 22:

6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-2-methyl-1H-indol

Analog Beispiel 21 werden 0.165 g 3-[7-Brom-1-(3-methoxy-propyl)-2-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester umgesetzt und die Titelverbindung erhalten.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[7-Brom-1-(3-methoxy-propyl)-2-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 21a werden 0.295 g 3-(7-Brom-2-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.16$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 6.52$ .

b) 3-(7-Brom-2-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 21b werden 0.350 g 3-(2-Brom-3-nitro-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 21c) und 2.84 ml Isopropylmagnesiumbromid (0.5M in Tetrahydrofuran) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Schaum erhalten.  $R_f = 0.23$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 6.13$ .

Beispiel 23:

6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-1H-indazol

Analog Methode A wird aus 0.415 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-indazol-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-indazol-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester

Analog Methode D werden 0.390 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.199 g 6-Chlormethyl-1-(3-methoxy-propyl)-1H-indazol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.31$  (EtOAc – Heptan = 2:1);  $R_t = 6.12$ .

b) Chlormethyl-1-(3-methoxy-propyl)-1H-indazol

Analog Methode E werden 0.345 g [1-(3-Methoxy-propyl)-1H-indazol-6-yl]-methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.50$  (EtOAc – Heptan = 9:1);  $R_t = 4.15$ .

c) [1-(3-Methoxy-propyl)-1H-indazol-6-yl]-methanol

Analog Beispiel 2d werden 0.440 g 1-(3-Methoxy-propyl)-1H-indazole-6-carbonsäure methyl ester (Beispiel 23d1) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.27$  (EtOAc);  $R_t = 2.74$ .

d1) 1-(3-Methoxy-propyl)-1H-indazol-6-carbonsäure methylesterd2) 2-(3-Methoxy-propyl)-2H-indazol-6-carbonsäure methylester

Analog Beispiel 8c werden 1.0 g 1H-Indazol-6-carbonsäure methylester und 1.16 g 1-Chlor-3-methoxy-propan umgesetzt. Die Titelverbindungen werden als gelbliche Oele erhalten.

d1:  $R_f = 0.27$  (EtOAc – Heptan = 1:1);  $R_t = 3.87$ .

d2:  $R_f = 0.14$  (EtOAc – Heptan = 1:1);  $R_t = 3.49$ .

Beispiel 24:

6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propyl)-2H-indazol

Analog Methode A wird aus 0.206 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(3-methoxy-propyl)-2H-indazol-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(3-methoxy-propyl)-2H-indazol-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.178 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.090 g 6-Chlormethyl-2-(3-methoxy-propyl)-2H-indazol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.15$  (EtOAc – Heptan = 2:1);  $R_t = 5.80$ .

b) 6-Chlormethyl-2-(3-methoxy-propyl)-2H-indazol

Analog Methode E werden 0.205 g [2-(3-Methoxy-propyl)-2H-indazol-6-yl]-methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.31$  (EtOAc – Heptan = 9:1);  $R_t = 3.78$ .

c) [2-(3-Methoxy-propyl)-2H-indazol-6-yl]-methanol

Analog Beispiel 2d werden 0.295 g 2-(3-Methoxy-propyl)-2H-indazol-6-carbonsäure methyl ester (Beispiel 23d2) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.11$  (EtOAc);  $R_t = 2.45$ .

Beispiel 25:

7-(4-{4-[4-(2-Methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.228 g 4-{4-[4-(2-Methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[4-(2-Methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester

Analog Methode D werden 0.200 g 3-Hydroxy-4-{4-[4-(2-methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.125 g 7-Chlormethyl-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (Beispiel 13b) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.12$  (EtOAc – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.86$ .

b) 3-Hydroxy-4-{4-[4-(2-methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester

Analog Methode F werden 5.86 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 6.33 g 1-(4-Brom-butoxy)-2-methoxy-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als Feststoff erhalten.  $R_f = 0.12$  (EtOAc – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.15$ .

Beispiel 26:

4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.066 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

0.051 g Natrium-1,2,4-triazolid werden mit einer Lösung von 0.10 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 3 ml N,N-Dimethylformamid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 40 Minuten bei 90°C gerührt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit tert.-Butyl methylether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die Wasserphase wird mit tert.-Butyl methylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.13$  (EtOAc-Heptan 2:1);  $R_t = 5.66$ .

b) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode H wird aus 3.5 g 3-{2-[2-(2-Hydroxy-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als farbloses Oel hergestellt.  $R_f = 0.19$  (EtOAc-Heptan 1:2).  $R_t = 6.30$ .

c) 3-{2-[2-(2-Hydroxy-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 5.00 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.99 g 2-(2-Hydroxy-ethyl)-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.08$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 5.81$ .

Beispiel 27:

4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-tetrazol-1-yl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.091 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-tetrazol-1-yl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a1) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-tetrazol-1-yl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

a2) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-tetrazol-2-yl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

3.6 ml 1H-Tetrazol-Lösung (0.45 M in Acetonitril) werden vollständig eingeeengt. Der Rückstand wird in 10 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur mit 0.057 g Natriumhydrid-Dispersion (55%-ig) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend auf 65°C erwärmt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 0.248 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-[2-(2-toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-phenoxy)-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 26b) in 10 ml N,N-Dimethylformamid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird während 16 h bei 65°C gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit 5 ml Wasser versetzt und anschliessend fast vollständig eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Wasser und tert.-Butyl methylether verteilt. Die organische Phase wird mit 1N Kaliumbisulfat-Lösung und 0.1N NaOH gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand werden mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindungen als farblose Öle erhalten.

a1: R<sub>f</sub> = 0.09 (EtOAc-Heptan 1:1.5); R<sub>t</sub> = 5.82.

a2: R<sub>f</sub> = 0.29 (EtOAc-Heptan 1:1.5); R<sub>t</sub> = 6.03.

Beispiel 28:

4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-tetrazol-2-yl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.104 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-tetrazol-2-yl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 27a2) die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 29:

4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-benzoesäure methyl ester

Analog Methode B wird aus 0.178 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-methoxycarbonyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-methoxycarbonyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode D werden 3.25 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 10f) und 4.05 g 4-Brommethyl-2-(3-methoxy-propoxy)-benzoesäure methylester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.30 (Toluol -EtOAc = 1:2); R<sub>t</sub> = 6.00.

b) 4-Brommethyl-2-(3-methoxy-propoxy)-benzoesäure methylester

Die Mischung von 25.0 g 2-(3-Methoxy-propoxy)-4-methyl-benzoesäure methylester, 18.4 g N-Brom-succinimid, 1.65 g 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) und 2.46 g Dibenzoylperoxid in 1.2 L Tetrachlorkohlenstoff wird unter Rühren zum Rückfluss erwärmt und während 3 Stunden gerührt (Succinimid kristallisiert aus). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht oranges Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.30 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 17.10 (SSG1TFA).

c) 2-(3-Methoxy-propoxy)-4-methyl-benzoesäure methylester

Analog Methode F werden 103.7 g 2-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure methylester mit 95.8 g 1-Chlor-3-methoxy-propan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht beiges Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.27 (EtOAc – Heptan = 1:2); R<sub>t</sub> = 4.22.

Beispiel 30:

N-(2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-N-methyl-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.055 g 3-(2-{2-[2-(Acetyl-methyl-amino)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-(2-{2-[2-(Acetyl-methyl-amino)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.099 g 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 14a) in 3 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0.023 g Natriumhydrid-Dispersion (55%-ig) versetzt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 0.055 ml Methyljodid in 0.4 ml N,N-Dimethylformamid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird während 18 Stunden bei 75°C gerührt, abgekühlt, auf Wasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.09 (EtOAc-Heptan 1.5:1); R<sub>t</sub> = 5.84.

Beispiel 31:

3-[4-Chlor-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.110 g 3-[4-Chlor-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[4-Chlor-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester

Die Lösung von 0.150 g 3-(4-Chlor-3-hydroxy-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 1.5 ml N,N-Dimethylformamid wird nacheinander mit 0.104 g Kaliumcarbonat, 0.082 ml 1-Chlor-3-methoxy-propan und 0.004 mg Kaliumjodid versetzt und während 20 Stunden bei 80°C gerührt. Das

Reaktionsgemisch wird mit 1M wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (25 ml) versetzt und mit Essigester (2 x 25 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 25 ml) und Sole (1 x 25 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten. Rt = 6.44.

b) 3-(4-Chlor-3-hydroxy-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester

Die Lösung von 1.53 g 3-(3-Allyloxy-4-chlor-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 15 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren nacheinander mit 0.018 g Bis(triphenylphosphin)palladium (II) acetat und 0.053 g Lithiumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (100 ml) und Sole (100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Öl erhalten. Rf = 0.45 (EtOAc - Heptan 1:1); Rt = 5.88.

c) 3-(3-Allyloxy-4-chlor-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester

Analog Methode D werden 2.00 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 2-Allyloxy-1-chlor-4-chlormethyl-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten. Rf = 0.18 (EtOAc - Heptan = 1:4); Rt = 6.44.

d) Allyloxy-1-chlor-4-chlormethyl-benzol

Analog Methode E werden 5.10 g (3-Allyloxy-4-chlor-phenyl)-methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht bräunliches Öl erhalten. Rf = 0.70 (EtOAc - Heptan 1:1); Rt = 5.06.

e) (3-Allyloxy-4-chlor-phenyl)-methanol

Analog Beispiel 12c werden 7.01 g 3-Allyloxy-4-chlor-benzoesäure allyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht bräunliches Öl erhalten. Rf = 0.06 (EtOAc - Heptan 1:10); Rt = 3.86.

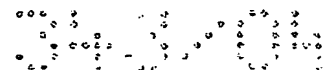
f) 3-Allyloxy-4-chlor-benzoesäure allyl ester

Die Mischung von 5.0 g 4-Chlor-3-hydroxy-benzoesäure und 12.0 g Kaliumcarbonat in 60 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 5.82 ml Allylbromid versetzt und während 20 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, mit Wasser (1 x 200 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2 x 200 ml) und Sole (1 x 250 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Öl erhalten. Rt = 5.18.

Beispiel 32:

Kohlensäure 2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl ester methyl ester

Analog Methode A wird aus 0.080 g 3-(2-{2-[2-(Imidazol-1-carbonyloxy)-ethyl]-phenoxy)-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.



Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[2-(Imidazol-1-carboxyloxy)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.100 g 3-{2-[2-(2-Hydroxy-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 26c) und 0.049 g Di-imidazol-1-yl-methanon in 4 ml Acetonitril wird während 5 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit tert.-Butyl methylether verdünnt, mit 1N HCl und 0.5N NaOH gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.41 (EtOAc-Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 5.61.

Beispiel 33:

2-{4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-1-(3-methoxy-propyl)-1H-indol

Analog Methode B wird aus 0.130 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-indol-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzylester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-indol-2-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzylester

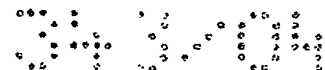
Analog Beispiel 10a werden 0.134 g 3-(1H-Indol-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzylester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht bräunliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.25 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 6.28.

b) 3-(1H-Indol-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzylester

Die Lösung von 0.160 g 3-(1-Methanesulfonyl-1H-indol-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 11 ml Tetrahydrofuran wird mit 0.44 ml Tetrabutylammoniumfluorid – Lösung (1M in Tetrahydrofuran) versetzt und während 20 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Sole (40 ml) gegossen und mit Essigester (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 40ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als oranges Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.18 (EtOAc – Heptan = 1:2); R<sub>t</sub> = 26.90 (SSG1TFA).

c) 3-(1-Methanesulfonyl-1H-indol-2-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.108 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-prop-2-ynyloxy-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester, 0.098 g N-(2-Iod-phenyl)-methansulfonamid in 0.5 ml N,N-Dimethylformamid und 1.0 ml Triethylamin wird unter Rühren mit 0.011 g Bis(triphenylphosphin)palladium (II) chlorid und 0.005 g Kupfer (I) iodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 20 Stunden bei 80° C gerührt, dann abgekühlt, mit Wasser (5 ml) versetzt und mit Essigester (3 x 5 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 5 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als oranges Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.13 (EtOAc – Heptan = 1:2); R<sub>t</sub> = 6.07.



d) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-prop-2-ynyloxy-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode D werden 0.255 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 10f) und 0.022 g Propargylbromid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.40$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 5.58$ .

Beispiel 34:

N-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenyl]-2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.135 g 3-{[2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenylcarbonyl]-methoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{[2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenylcarbonyl]-methoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 3a werden 0.138 g 3-Carboxymethoxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.061 g N-[2-(2-Amino-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.21$  (Dichlormethan-Methanol 95:5);  $R_t = 5.22$ .

b) 3-Carboxymethoxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.953 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 10 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0.16 g Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 10 Minuten bei 60°C gerührt, mit 0.191 g Chloressigsäure versetzt und sodann während 24 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 0.5N HCl versetzt und mit Essigester (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.20$  (Dichlormethan-Methanol 95:5);  $R_t = 5.18$ .

c) N-[2-(2-Amino-phenyl)-ethyl]-acetamid

Eine Lösung von 0.95 g N-[2-(2-Nitro-phenyl)-ethyl]-acetamid in 30 ml Ethanol wird in Gegenwart von 0.112 g Pd/C 10 % während 3.5 h bei Raumtemperatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als hellbrauner Feststoff erhalten.  $R_f = 0.50$  (Dichlormethan-Methanol 9:1);  $R_t = 1.86$ .

Beispiel 35:

N-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenyl]-2(S)-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-propionamid

Analog Methode A wird aus 0.102 g 3-{1(S)-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenylcarbonyl]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{1(S)-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenylcarbamoyl]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 3a werden 0.175 g 3-(1(S)-Carboxy-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.065 g N-[2-(2-Amino-phenyl)-ethyl]-acetamid (Beispiel 34c) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als braunes Oel erhalten.  $R_f = 0.35$  (Dichlormethan-Methanol 95:5);  $R_t = 5.32$ .

b) 3-(1(S)-Carboxy-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 3b werden 0.467 g 3-(1(S)-Ethoxycarbonyl-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_t = 5.33$ .

c) 3-(1(S)-Ethoxycarbonyl-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

0.32 ml 2(R)-Trifluormethanesulfonyloxy-propionsäure ethyl ester und 0.075 g Natriumhydrid-Dispersion (55%-ig) werden zur Lösung von 0.733 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 5 ml Tetrahydrofuran bei  $-45^{\circ}\text{C}$  zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend auf Wasser gegossen. Das Gemisch wird mit Essigester (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.26$  (EtOAc-Heptan 1:3);  $R_t = 6.01$ .

Beispiel 36:

N-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenyl]-2(R)-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-propionamid

Analog Methode A wird aus 0.136 g 3-{1(R)-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenylcarbamoyl]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

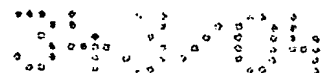
a) 3-{1(R)-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenylcarbamoyl]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 3a werden 0.165 g 3-(1(R)-Carboxy-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.066 g N-[2-(2-Amino-phenyl)-ethyl]-acetamid (Beispiel 34c) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.22$  (Dichlormethan-Methanol 95:5);  $R_t = 5.34$ .

b) 3-(1(R)-Carboxy-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 3b werden 0.290 g 3-(1(R)-Ethoxycarbonyl-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_t = 5.32$ .

c) 3-(1(R)-Ethoxycarbonyl-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester



Analog Beispiel 35c werden 0.32 ml 2(S)-Trifluoromethanesulfonyloxy-propionsäure ethyl ester und 0.734 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.19$  (EtOAc-Heptan 1:3);  $R_t = 5.93$ .

#### Beispiel 37:

##### N-[2-(2-[2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-piperidin-3-yloxy]-ethoxy]-phenyl)-ethyl]-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.156 g 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

##### a) 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.24 g 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.17 g N-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als oranges Oel erhalten.  $R_f = 0.50$  (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1);  $R_t = 4.85$ .

##### b) 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode H werden 0.21 g 3-(2-Hydroxy-ethoxy)-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.10$  (EtOAc-Heptan 1:3);  $R_t = 5.40$ .

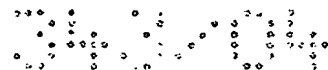
##### c) 3-(2-Hydroxy-ethoxy)-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 1.01 g 3-Hydroxy-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 40 ml N,N-Dimethylformamid wird bei 0°C zur Suspension von 0.26 g Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) in 40 ml N,N-Dimethylformamid bei 0°C zugegeben. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit 0.83 g [1,3,2]Dioxathiolan 2,2-dioxid versetzt und während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C gekühlt, mit Wasser versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird im Gemisch 0.1 M  $H_2SO_4$ /Dioxan 1:10 während 60 Stunden bei 50°C gerührt, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $SiO_2$  60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.20$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 4.24$ .

##### d) 3-Hydroxy-4-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Suspension von 15.07 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 10.10 g Kaliumcarbonat in 260 ml Aceton wird mit 5.43 ml Dimethylsulfat versetzt und während 7 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Diethylether und einem Gemisch Ammoniak konz. 25%-Wasser 1:1 verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser, 2N NaOH (2x) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als weisser Feststoff erhalten.  $R_f = 0.30$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 4.22$ .

#### Beispiel 38:



N-(2-{2-[2-(4-{4-[4-(2-Methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.095 g 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[4-(2-methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[4-(2-methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.090 g 4-{4-[4-(2-Methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.048 g N-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.48$  (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1);  $R_t = 5.57$ .

b) 4-{4-[4-(2-Methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode H werden 0.125 g 3-(2-Hydroxy-ethoxy)-4-{4-[4-(2-methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.10$  (EtOAc-Heptan 1:3);  $R_t = 5.90$ .

c) 3-(2-Hydroxy-ethoxy)-4-{4-[4-(2-methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 37c werden 0.997 g 3-Hydroxy-4-{4-[4-(2-methoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 25b) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelber Feststoff erhalten.  $R_f = 0.20$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.19$ .

Beispiel 39:

1-(2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-pyrrolidin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.095 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

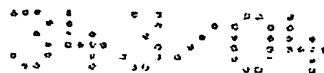
a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 27a werden 0.20 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 26b) und 0.19 ml Pyrrolidin-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.10$  (EtOAc-Heptan 2:1);  $R_t =$ .

Beispiel 40:

3-{2-[2-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.095 g 3-{2-[2-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.



Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 3-{2-[2-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 27a werden 0.20 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 26b) und 0.34 g 1H-Imidazol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.55$  (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1);  $R_t = 5.37$ .

Beispiel 41:

- 3-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-propionitril

Analog Methode A wird aus 0.137 g 3-{2-[2-(2-Cyano-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 3-{2-[2-(2-Cyano-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.20 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 26b) und 0.33 g Kaliumcyanid in 4 ml N,N-Dimethylformamid wird während 10 Stunden bei 65°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit 0.1N NaOH verdünnt und mit tert.-Butyl methylether (2x) und Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.44$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 6.02$ .

Beispiel 42:

- 3-(2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-oxazolidin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.117 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 27a werden 0.20 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 26b) und 0.44 g Oxazolidin-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.27$  (EtOAc-Heptan 2:1).

Beispiel 43:

- 3-[4-Ethyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.022 g 3-[4-Ethyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[4-Ethyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.090 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-vinyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 0.090 ml Triethylamin und 5.0 ml Methanol wird in Gegenwart von 10 mg Pd/C 10% während 16 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als oranges Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.23 (EtOAc – Heptan = 1:2); R<sub>t</sub> = 30.02 (SSG1TFA).

b) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-vinyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.155 g 3-[4-Chlor-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester (Beispiel 31a), 0.008 g Cäsiumfluorid und Vinyltributylzinn in 1.0 ml Dioxan wird unter Rühren in einer Schlenkapparatur unter Argon vorgelegt. Man versetzt mit der Lösung von 0.0027 g Triis(dibenzylideneaceton)dipalladium (0) und 0.0026 g Tri-tert-butylphosphin in 0.20 ml Dioxan (hergestellt in einer Schlenkapparatur unter Argon). Das Reaktionsgemisch wird während 24 Stunden bei 100° C gerührt, dann abgekühlt, mit 1M Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 25 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 5 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als oranges Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.16 (Toluol – Methanol 6:1); R<sub>t</sub> = 29.41 (SSG1TFA).

Beispiel 44:

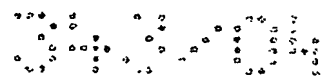
1-(3-Methoxy-propyl)-7-(4-{4-[3-(1-phenyl-ethoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode B wird aus 0.0245 g 3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-4-{4-[3-(1-phenyl-ethoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzylester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-4-{4-[3-(1-phenyl-ethoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzylester

Die Mischung von 0.200 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester, 0.157 g Toluol-4-sulfonsäure 3-(1-phenyl-ethoxy)-propyl ester und 0.173 g Cäsiumcarbonat in 2.5 ml Acetonitril wird unter Rühren während 2 Stunden bei 80° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend abgekühlt, auf Wasser (25 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 25 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 25 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.19 (EtOAc – Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 6.03.



b) 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 10f werden 0.190 g 7-[4-(4-Hydroxy-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on und 0.070 ml Ameisensäure-benzylester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Schaum erhalten.  $R_f = 0.19$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 6.03$ .

c) 7-[4-(4-Hydroxy-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A werden 0.250 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Schaum erhalten.  $R_f = 0.10$  (Dichlormethan – Methanol – Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 2.70$ .

d) 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 31b werden 0.584 g 4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Schaum erhalten.  $R_f = 0.16$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 4.54$ .

e) 4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 3.26 g 4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 2.62 g 7-Chlormethyl-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.16$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 5.50$ .

f) Toluol-4-sulfonsäure 3-(1-phenyl-ethoxy)-propyl ester

Analog Methode H werden 5.0 g 3-[1-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-propan-1-ol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.43$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 5.24$ .

g) 3-[1-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-propan-1-ol

Die Lösung von 61.9 g 2-(2-Methoxy-phenyl)-2-methyl-[1,3]dioxan in 450 ml Toluol wird unter Rühren auf 0° C gekühlt und während 1 Stunde bei 0 – 10° C mit 487 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1.5M in Toluol) versetzt. Die Mischung wird während 2.5 Stunden gerührt und anschliessend auf die gerührte Lösung von 382 g Zitronensäure Monohydrat in 2 l Wasser gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und die Wasserphase mit tert.-Butyl methylether (1 l) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 l) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.12$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 3.56$ .

h) 2-(2-Methoxy-phenyl)-2-methyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 55.5 g 2-Methoxyacetophenon in Hexan wird unter Rühren mit 31.7 ml 1,3-Propandiol und 0.92 g Pyridinium-p-toluolsulfonsäure versetzt. Die Mischung wird während 4 Tagen unter Rückfluss (mit Wasserabscheider) gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, eingedampft, mit 1M Natriumhydrogencarbonat (0.5 l) versetzt und mit Dichlormethan (2 x 0.5 l) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (0.5 l) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten und roh in Beispiel 44g eingesetzt.

## Beispiel 45:

7-[4-(4-{2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.125 g 4-(4-{2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-(4-{2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Mischung von 0.133 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d), 0.106 g Toluol-4-sulfonsäure 2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethylester und 0.173 g Kaliumcarbonat in 2.5 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren während 20 Stunden bei 60° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend abgekühlt, auf Wasser (25 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 25 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (25 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc – Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 5.87.

b) Toluol-4-sulfonsäure 2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethylester

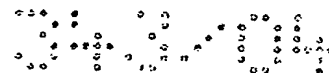
Die Lösung von 7.50 g 2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethanol in 75 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 8.5 ml Pyridin, 0.519 g 4-Dimethylaminopyridin und 9.10 g p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und während 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Sole (2 x 200 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.26 (EtOAc – Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 5.02.

c) 2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethanol

Zur gerührten Mischung von 1.76 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Tetrahydrofuran wird bei 0 – 5°C C die Lösung von 10.1 g [2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-essigsäure in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird während 5 Stunden am Rückfluss gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Es werden nacheinander 4 ml Wasser, 4 ml 2N NaOH und nochmals 4 ml Wasser zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf 200 ml 0.5 M HCl (kalt) gegossen und mit Essigester (2 x 200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (200 ml) und Sole (1 x 200 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.19 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 3.32.

d) [2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-essigsäure

Die Lösung von 10.0 g 2-(2-Methoxyphenyl) ethanol in 130 ml Dimethylsulfoxid wird unter Rühren mit Natriumhydrid-Dipersion (60%-ig) versetzt und während 10 Min bei 60° C gerührt. Die Suspension wird langsam mit 6.20 g Chloressigsäure versetzt und anschliessend während 2 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Eis-Wasser (0.5 l) gegossen und mit Essigester (1 x 250 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 2M HCl angesäuert und mit Essigester (2 x 250 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (250 ml) und Sole (1 x 250 ml)



gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.04 (Dichlormethan – Methanol – Ammoniak konz. = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 3.44.

Beispiel 46:

7-[4-[4-(3-Hydroxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.204 g 4-(4-{3-[1-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-propoxy}-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-(4-{3-[1-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-propoxy}-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.160 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.133 g Toluol-4-sulfonsäure 3-(1-phenyl-ethoxy)-propyl ester (Beispiel 44f) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.26 (EtOAc – Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 27.11 (SSG1TFA).

Beispiel 47:

3-[2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl]-propionsäure

Eine Mischung von 0.057 g 3-[2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl]-propionsäure methyl ester (Beispiel 52) in 1 ml Dioxan und 0.2 ml 2N NaOH wird während 40 Minuten bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 0.5N HCl neutral gestellt. Das Gemisch wird anschliessend mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten. R<sub>t</sub> = 4.26.

Beispiel 48:

1-(3-Methoxy-propyl)-7-[4-[4-(4-o-tolyloxy-butoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

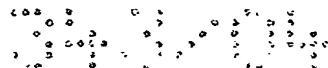
Analog Methode A wird aus 0.195 g 3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-4-[4-(4-o-tolyloxy-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-4-[4-(4-o-tolyloxy-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.160 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.099 g 1-(4-Brom-butoxy)-2-methyl-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOAc – Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 6.34.

Beispiel 49:



7-(4-{4-[4-(2-Fluor-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.195 g 4-{4-[4-(2-Fluor-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[4-(2-Fluor-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.160 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.093 g 1-(4-Brom-butoxy)-2-fluor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.28$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 6.00$ .

Beispiel 50:

7-(4-{4-[4-(2-Ethyl-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.200 g 4-{4-[4-(2-Ethyl-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[4-(2-Ethyl-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.160 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.101 g 1-(4-Brom-butoxy)-2-ethyl-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.35$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 6.48$ .

b) 1-(4-Brom-butoxy)-2-ethyl-benzol

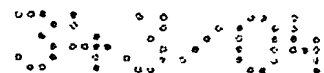
Die Lösung von 19.04 ml 2-Ethylphenol in 24 ml 1.4-Dibrombutan wird unter Rühren auf 100° C erwärmt und langsam mit 99.2 ml 1.6M NaOH versetzt. Die Emulsion wird während 20 h bei 100° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mit tert.-Butyl methylether (2x 150 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit 2M NaOH (1 x 150 ml), Wasser (1 x 150 ml) und Sole (1 x 150 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Destillation die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. Sdp. 132° C (1.1 mbar);  $R_t = 5.75$ .

Beispiel 51:

2-[4-(4-{3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-butoxy]-benzonitril

Analog Methode A wird aus 0.200 g 4-{4-[4-(2-Cyano-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:



a) 4-{4-[4-(2-Cyano-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.160 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.105 g 2-(4-Brom-butoxy)-benzonitril umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.18$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 5.73$ .

Beispiel 52:

3-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-propionsäure methyl ester

Analog Methode A wird aus 0.140 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode F wird aus 0.30 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 3-(2-Hydroxy-phenyl)-propionsäure methyl ester die Titelverbindung als farbloses Oel hergestellt.  $R_f = 0.23$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 6.20$ .

Beispiel 53:

1-(3-Methoxy-propyl)-7-(4-{4-[4-(3-methyl-indol-1-yl)-butoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.196 g 3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-4-{4-[4-(3-methyl-indol-1-yl)-butoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-4-{4-[4-(3-methyl-indol-1-yl)-butoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.160 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.149 g 1-(4-Brom-butyl)-3-methyl-1H-indol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.21$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 6.27$ .

b) 1-(4-Brom-butyl)-3-methyl-1H-indol

Die Lösung von 5.0 g 2-Methylindol in 70 ml DMPU wird unter Rühren bei 0°C mit 3.30 g Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt und während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend werden 20 ml 1,4-Dibrombutan und 1.40 g Tetrabutylammoniumiodid zugegeben (exotherme Reaktion). Man rührt während 20 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser (200 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (4 x 200 ml) und Sole (1 x 200 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird im Hochvakuum der Ueberschuss an 1,4-Dibrombutan abgedampft und mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.79$  (EtOAc - Heptan = 1:1);  $R_t = 5.43$ .

## Beispiel 54:

4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methoxy-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.140 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methoxy-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methoxy-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.20 g 3-{2-[2-(3-Hydroxy-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 3 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 0.050 g Natriumhydrid-Dispersion (55%-ig) versetzt und während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0.12 ml Methyljodid wird das Reaktionsgemisch während 16 Stunden bei 45°C gerührt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen tert.-Butyl methylether und 1N HCl verteilt. Die organische Phase wird nochmals mit 1N HCl gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.21 (EtOAc-Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 6.37.

b) 3-{2-[2-(3-Hydroxy-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode F werden 2.24 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 1.28 g 2-(3-Hydroxy-propyl)-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.41 (EtOAc-Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 5.90.

## Beispiel 55:

4-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-butyronitril

Analog Methode A wird aus 0.140 g 3-{2-[2-(3-Cyano-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[2-(3-Cyano-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 41a werden 0.20 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-(toluol-4-sulfonyloxy)-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.18 (EtOAc-Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 6.11.

b) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-[3-(toluol-4-sulfonyloxy)-propyl]-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode H werden 1.40 g 3-{2-[2-(3-Hydroxy-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 54b)

umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.17$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 6.36$ .

Beispiel 56:

N-(2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-methansulfonamid

Analog Methode A wird aus 0.191 g 3-{2-[2-(2-Methansulfonylamino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[2-(2-Methansulfonylamino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.25 g 3-{2-[2-(2-Amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 12 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur wird mit einer Lösung von 0.12 ml Triethylamin in 1 ml Dichlormethan versetzt. Anschliessend wird eine Lösung von 0.034 ml Methansulfonsäurechlorid in 1 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt, mit 1M wässriger Kaliumbisulfat-Lösung (2x) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.07$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 5.78$ .

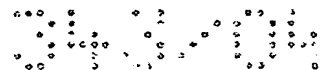
b) 3-{2-[2-(2-Amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 2.85 g 3-{2-[2-(2-Azido-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 12.5 ml Tetrahydrofuran und 2.5 ml Wasser wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 1.2 ml Ammoniak konz. 25% in 11.2 ml Methanol versetzt. Nach Zugabe von 1.7 g Triphenylphosphin wird das Reaktionsgemisch während 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Essigester verdünnt und mit halbgesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2x) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.26$  (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1);  $R_t = 5.17$ .

c) 3-{2-[2-(2-Azido-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 2.0 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 26b) und 1.32 g Natriumazid in 20 ml N,N-Dimethylformamid wird während 90 Minuten bei 65°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit halbgesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verdünnt und mit tert.-Butyl methylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.43$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 6.40$ .

Beispiel 57:



4-Methoxy-N-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-phenyl]-butyramid

Analog Methode A wird aus 0.135 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(4-methoxy-butyrylamino)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(4-methoxy-butyrylamino)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 116b werden 0.135 g 3-(2-Amino-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.034 g 4-Methoxy-butyrylchlorid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als beiges Öl erhalten.  $R_f = 0.10$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 5.86$ .

b) 3-(2-Amino-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 116c wird aus 0.900 g 3-(2-Brom-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.  $R_f = 0.23$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 5.30$ .

c) 3-(2-Brom-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.953 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.510 g 2-Brombenzylbromid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als beiges Öl erhalten.  $R_f = 0.31$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 6.46$ .

Beispiel 58:

6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

Analog Methode A wird aus 0.990 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}3-[1-(3-methoxy-propyl)-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}3-[1-(3-methoxy-propyl)-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.853 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.504 g 6-Brommethyl-1-(3-methoxy-propyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Öl erhalten.  $R_f = 0.14$  (EtOAc – Heptan = 1:1);  $R_t = 6.13$ .

b) 6-Brommethyl-1-(3-methoxy-propyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

Die Mischung von 1.08 g 1-(3-Methoxy-propyl)-3,3,6-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on, 0.801 g N-Brom-succinimid, 0.014 g 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) und 0.021 g Dibenzoylperoxid in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff wird unter Rühren zum Rückfluss erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde am Rückfluss gerührt (Succinimid kristallisiert aus) und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Succinimid wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F)

die Titelverbindung als leicht oranges Oel erhalten.  $R_f = 0.40$  (Dichlormethan - Diethylether);  $R_t = 17.22$  (SSG1TFA).

c) 1-(3-Methoxy-propyl)-3,3,6-trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

Die unter Argon hergestellte Lösung von 0.226 g 1,3-Bis(2,6-Di-L-propylphenyl)imidazoliumchlorid, 0.116 g Palladium (II) acetat und 1.497 g Natrium-tert.-butylat in 90 ml Dioxan wird unter Rühren mit der Lösung von 3.34 g N-(2-Brom-5-methylphenyl)-N-(3-methoxy-propyl)-isobutyramid in 10 ml Dioxan versetzt und während 22 Stunden bei 50° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Eis-Wasser (250 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 250 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2 x 250 ml) und Sole (1 x 250 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.26$  (EtOAc - Heptan 1:1);  $R_t = 16.60$  (SSG1TFA).

d) 3.34 g N-(2-Brom-5-methyl-phenyl)-N-(3-methoxy-propyl)-isobutyramid

Analog Beispiel 8c werden 16.50 g N-(2-Brom-5-methyl-phenyl)-isobutyramid und 8.59 ml 1-Chlor-3-methoxy-propan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.13$  (EtOAc - Heptan = 1:1);  $R_t = 18.54$  (SSG1TFA).

e) N-(2-Brom-5-methyl-phenyl)-isobutyramid

Analog Beispiel 18e werden 12.20 g 2-Brom-5-methyl-anilin mit 7.77 ml Isobuttersäurechlorid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Feststoff erhalten.  $R_t = 4.29$ .

Beispiel 59:

6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1'-(3-methoxy-propyl)-spiro[cyclopropan-1,3']-2,3-dihydro-1H-indol

Die Lösung von 0.069 g 6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1'-(3-methoxy-propyl)-spiro[cyclopropan-1,3']-[3H]indol]-2'-(1'H)-on (Beispiel 18) in 1.0 ml Toluol wird mit 0.080 ml Natrium-dihydrido-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminat-Lösung (3.5 M in Toluol) versetzt und anschliessend während 1 Stunde am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, vorsichtig auf 1N NaOH (15 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 15 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (1 x 15 ml) und Sole (1 x 15 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.19$  (Dichlormethan - Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.46$ .

Beispiel 60:

6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol

Analog Beispiel 59 wird aus 0.250 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}3-[1-(3-methoxy-propyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 58) die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 61:

4-Methoxy-N-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-phenyl]-N-methyl-butyramid

Analog Methode A wird aus 0.143 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[(4-methoxy-butyryl)-methyl-amino]-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[(4-methoxy-butyryl)-methyl-amino]-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 116a wird aus 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-(4-methoxy-butyrylamino)-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 57a) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.19$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 27.71$  (SSG1TFA).

Beispiel 62:

- 2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-N-(3-methoxy-propyl)-N-phenyl-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.297 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[(3-methoxy-propyl)-phenyl-carbamoyl]-methoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[(3-methoxy-propyl)-phenyl-carbamoyl]-methoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 2c werden 0.50 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-phenylcarbamoylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.17$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.83$ .

- b) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-phenylcarbamoylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 3a werden 3.06 g 3-Carboxymethoxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 34b) und 0.63 ml Anilin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.50$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.89$ .

Beispiel 63:

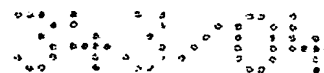
- N-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-benzofuran-7-yl]-ethyl}-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.401 g 3-[7-(2-Acetylamino-ethyl)-benzofuran-2-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 3-[7-(2-Acetylamino-ethyl)-benzofuran-2-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 1.18 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.64 g N-[2-(2-Chlormethyl-benzofuran-7-yl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.12$  (EtOAc-Heptan 3:1);  $R_t = 5.65$ .



b) N-[2-(2-Chloromethyl-benzofuran-7-yl)-ethyl]-acetamid

Analog Methode E werden 1.15 g N-[2-(2-Hydroxymethyl-benzofuran-7-yl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Feststoff erhalten.  $R_f = 0.25$  (EtOAc-Heptan 3:1);  $R_t = 3.59$ .

c) N-[2-(2-Hydroxymethyl-benzofuran-7-yl)-ethyl]-acetamid

Eine Lösung von 1.41 g 7-(2-Acetylamino-ethyl)-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester in 40 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C mit 0.30 g Lithiumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann langsam mit 20 ml 2N HCl versetzt. Die Mischung wird eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol (2x) aufgenommen und nochmals eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als oranges Oel erhalten.  $R_f = 0.47$  (Dichlormethan-Methanol 9:1);  $R_t = 2.67$ .

d) 7-(2-Acetylamino-ethyl)-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester

Eine Suspension von 1.07 g Natriumacetat, 2.00 g 7-Cyanomethyl-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester in 10.4 ml Essigsäureanhydrid wird in Gegenwart von 0.22 g Raney-Nickel während 5 Stunden bei 50°C hydriert. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als weisser Feststoff erhalten.  $R_f = 0.20$  (EtOAc-Heptan 6:1);  $R_t = 3.23$ .

e) 7-Cyanomethyl-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester

Eine Lösung von 11.92 g 7-Brommethyl-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester und 5.57 g Natriumcyanid in 150 ml Dimethylsulfoxid wird während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als weisser Feststoff erhalten.  $R_f = 0.23$  (Dichlormethan);  $R_t = 3.86$ .

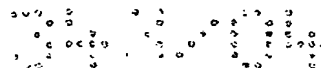
f) 7-Brommethyl-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester

Eine Lösung von 7.38 g 7-Methyl-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester in 300 ml Tetrachlorkohlenstoff wird bei 70°C mit 6.96 g N-Brom-succinimid und 1.42 g Dibenzoylperoxid versetzt, unter Rühren zum Rückfluss erwärmt und 2 Stunden am Rückfluss gehalten (Succinimid kristallisiert aus). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als rotoranges Oel erhalten.  $R_f = 0.60$  (Dichlormethan);  $R_t = 17.83$  (SSG1TFA).

g) 7-Methyl-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester

Eine Lösung von 4.32 g 7-Methyl-benzofuran-2-carbonsäure in 150 ml Methanol und 1 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  konz. wird während 9 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als rotbraunes Oel erhalten.  $R_f = 0.32$  (EtOAc-Heptan 1:6);  $R_t = 4.51$ .

Beispiel 64:



(2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-carbamidsäure methyl ester

Analog Methode A wird aus 0.165 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.25 g 3-{2-[2-(2-Amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 56b) in 13 ml Dichlormethan und 0.12 ml Triethylamin wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0.034 ml Chlorameisensäure methylester in 1 ml Dichlormethan versetzt und während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt, mit 1M Kaliumbisulfat-Lösung (2x) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.15 (EtOAc-Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 5.95.

Beispiel 65:

4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-benzoesäure

Die Lösung von 0.025 g 4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-benzoesäure methyl ester (Beispiel 29) in 0.200 ml Methanol wird mit 0.200 ml 1M NaOH versetzt und während 1 Stunde bei 65° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 0.100 ml 2M HCl versetzt und mit Essigester (3 x 2 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.19 (Dichlormethan – Methanol – Wasser – AcOH = 750:270:50:5); R<sub>t</sub> = 4.08.

Beispiel 66:

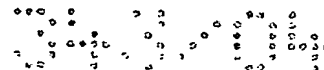
(3-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-propyl)-dimethyl-amin

Analog Methode A wird aus 0.154 g 3-{2-[2-(3-Dimethylamino-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[2-(3-Dimethylamino-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.40 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 26b), 0.82 g Dimethylamin-hydrochlorid und 1.39 ml Triethylamin in 4 ml N,N-Dimethylformamid wird während 16 Stunden bei 65°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit tert.-Butyl methylether verdünnt, mit 1N HCl (2x) und 0.5N NaOH gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOAc-Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 5.47.



## Beispiel 67:

4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-benzonitril

Analog Methode A wird aus 0.036 g 3-[4-Cyano-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[4-Cyano-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die unter Argon hergestellte Mischung von 0.280 g 3-[4-Chlor-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (Beispiel 31a), 0.080 g Natriumcyanid und 0.005 ml 15-Crown-5 in 2 ml Toluol wird unter Rühren bei Raumtemperatur vorgelegt und mit 0.75 ml Ni-Katalysator-Lösung (Herstellung unten beschrieben) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei 80°C gerührt und sodann mit weiteren 0.75 ml Ni-Katalysator-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während weiteren 24 Stunden bei 80°C gerührt und sodann nochmals mit 0.75 ml Ni-Katalysator-Lösung versetzt. Nach weiteren 24 Stunden Rühren wird das Gemisch abgekühlt, mit Wasser (30 ml) versetzt und mit Essigester (2 x 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 30 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.38 (EtOAc - Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 6.10.

Herstellung der Katalysator-Lösung (im 10ml Schlenk Kolben):

Die gerührte Mischung von 21 mg Nickelacetylacetonat und 108 mg Triphenylphosphin wird unter Argon mit 2.0 ml Toluol versetzt und auf 0° C gekühlt. Mittels Spritze werden 0.13 ml Triethylaluminium (1.8 M in Toluol) zugetropft. Anschliessend wird die Mischung noch während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält so die oben verwendete Katalysator-Lösung.

## Beispiel 68:

3-{2-[2-(3-Methansulfonyl-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.25 g 3-{2-[2-(3-Methansulfonyl-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[2-(3-Methansulfonyl-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.41 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methylsulfonyl-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.297 g 3-Chlor-perbenzoesäure (70%ig) in 22 ml Chloroform wird während 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Chloroform verdünnt, mit 0.5N NaOH (2x) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand

wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.09 (EtOAc-Heptan 1:1.5); R<sub>t</sub> = 5.96.

b) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methylsulfanyl-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.50 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 26b) und 0.55 g Natrium-methanthiolat in 5 ml N,N-Dimethylformamid wird während 1 Stunde bei 90°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit tert.-Butyl methylether verdünnt, mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>t</sub> = 6.53.

Beispiel 69:

4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid

Analog Methode B wird aus 0.212 g 3-[4-Carbamoyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[4-Carbamoyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.290 g 3-[4-Chlorcarbonyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 1.0 ml Toluol wird langsam zu 2.30 ml Ammoniak-Lösung (7M in Methanol, vorgekühlt auf 0°C) getropft. Die Reaktionslösung wird nach 15 Minuten auf Wasser (20 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 30 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.06 (EtOAc - Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 5.56.

b) 3-[4-Chlorcarbonyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.80 g 3-[4-Carboxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 15 ml Dichlormethan wird unter Rühren auf 0°C gekühlt und nacheinander mit 0.190 ml Oxalylchlorid und 0.008 ml N,N-Dimethylformamid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 6 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend bei Raumtemperatur eingedampft und so die rohe Titelverbindung erhalten.

c) 3-[4-Carboxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Mischung von 1.90 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-methoxycarbonyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 29a) in 15 ml Methanol und 5.0 ml 1N NaOH wird während 2 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Wasser (100 ml) und 2N HCl (3.0 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingedampft. Man erhält so die rohe Titelverbindung als gelbliches Oel. R<sub>t</sub> = 5.72.

## Beispiel 70:

4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-N-methyl-benzamid

Analog Methode B wird aus 0.170 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-methylcarbamoyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-methylcarbamoyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.290 g 3-[4-Chlorcarbonyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 69b) in 1.0 ml Toluol wird langsam zu 1.5 ml Methylamin-Lösung (ca. 10M in Ethanol, vorgekühlt auf 0°C) getropft. Die Reaktionslösung wird nach 15 Minuten auf Wasser (20 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 30 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.11 (EtOAc - Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 5.72.

## Beispiel 71:

4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-N,N-dimethyl-benzamid

Analog Methode B wird aus 0.215 g 3-[4-Dimethylcarbamoyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[4-Dimethylcarbamoyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

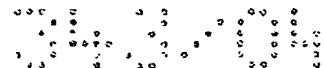
Die Lösung von 0.290 g 3-[4-Chlorcarbonyl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 69b) in 1.0 ml Toluol wird langsam zu 2.4 ml Dimethylamin-Lösung (5.6M in Ethanol, vorgekühlt auf 0°C) getropft. Die Reaktionslösung wird nach 15 Minuten auf Wasser (20 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 30 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.06 (EtOAc - Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 5.67.

## Beispiel 72:

3-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-N-methyl-propionamid

Analog Methode A wird aus 0.15 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:



a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.30 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.16 g 3-(2-Hydroxy-phenyl)-N-methyl-propionamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.20$  (EtOAc-Heptan 3:1);  $R_t = 5.61$ .

Beispiel 73:

N-{2-[2(R,S)-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2,3-dihydro-benzofuran-7-yl]-ethyl}-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.255 g 3-[7-(2-Acetylamino-ethyl)-2,3-dihydro-benzofuran-2(R,S)-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[7-(2-Acetylamino-ethyl)-2,3-dihydro-benzofuran-2(R,S)-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 19a werden 0.40 g 3-[7-(2-Acetylamino-ethyl)-benzofuran-2-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 63a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.40$  (EtOAc);  $R_t = 5.73$ .

Beispiel 74:

2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-N-[2-(3-methoxy-propyl)-phenyl]-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.35 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{[2-(3-methoxy-propyl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{[2-(3-methoxy-propyl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

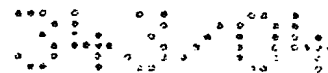
Analog Beispiel 3a werden 0.537 g 3-Carboxymethoxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 34b) und 0.207 g 2-(3-Methoxy-propyl)-phenylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.19$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.94$ .

Beispiel 75:

2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-N-[2-(4-methoxy-butyl)-phenyl]-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.29 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{[2-(4-methoxy-butyl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:



a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{[2-(4-methoxy-butyl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 3a werden 0.537 g 3-Carboxymethoxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 34b) und 0.296 g 2-(4-Methoxy-butyl)-phenylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten. Rf = 0.27 (EtOAc-Heptan 1:1); Rt = 5.98.

b) 2-(4-Methoxy-butyl)-phenylamin

Analog Beispiel 34c werden 0.995 g 1-(4-Methoxy-but-1-ynyl)-2-nitro-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten. Rf = 0.26 (EtOAc-Heptan 1:1); Rt = 2.57.

c) 1-(4-Methoxy-but-1-ynyl)-2-nitro-benzol

Eine Lösung von 2.9 g 4-(2-Nitro-phenyl)-but-3-yn-1-ol in 750 ml Acetonitril wird bei Raumtemperatur mit 17.5 g Silberoxid und 9.4 ml Methyljodid versetzt und während 70 Stunden bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. Rf = 0.34 (EtOAc-Heptan 1:2); Rt = 4.17.

Beispiel 76:

N-{2-[6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3-methyl-indol-1-yl]-ethyl}-acetamid

Analog Beispiel 21 wird aus 0.165 g 3-[1-(2-Acetyl-amino-ethyl)-7-brom-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[1-(2-Acetyl-amino-ethyl)-7-brom-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.185 g 3-[1-(2-Amino-ethyl)-7-brom-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 1.1 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 0.50 ml Pyridin und 0.21 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser (40 ml) gegossen und mit Essigester (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit 1M Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Sole (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als weisser Schaum erhalten. Rf = 0.17 (EtOAc – Heptan = 4:1); Rt = 5.89.

b) 3-[1-(2-Amino-ethyl)-7-brom-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.240 g 3-(7-Brom-1-cyanomethyl-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 1.5 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren auf 0° C abgekühlt und mit 1.22 ml Diboran (1M in Tetrahydrofuran) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde bei 0°C gerührt und anschliessend vorsichtig mit 1.0 ml Methanol versetzt und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. Rf = 0.46 (Dichlormethan – Methanol – Ammoniak konz. = 200:20:1); Rt = 5.45.

c) 3-(7-Brom-1-cyanomethyl-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 3.38 g 3-(7-Brom-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 21b) in 46 ml DMPU wird unter Rühren bei 0° C mit 0.367 g Natriumhydrid-Dispersion (60 %) versetzt. Die Mischung wird während 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann mit 0.323 ml Chloracetonitril und 0.172 g Tetrabutylammoniumiodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf 1M Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 300 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (300 ml) und Sole (300 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als weisser Schaum erhalten. R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOAc – Heptan = 1:1); R<sub>t</sub> = 6.10.

Beispiel 77:

N-(2-{1-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl}-ethyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.265 g 3-{2-[3-(2-Acetylamino-ethyl)-indol-1-yl]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[3-(2-Acetylamino-ethyl)-indol-1-yl]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Suspension von 0.20 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.067 g N-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-acetamid in 7 ml N,N-Dimethylformamid wird bei 0°C mit 0.024 g Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt und während 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte wässrige Natriumbicarbonat-Lösung gegossen und mit Essigester (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.35 (EtOAc); R<sub>t</sub> = 5.69.

Beispiel 78:

2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-N-(4-methoxy-butyl)-N-phenyl-acetamid

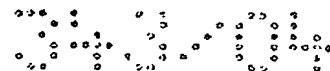
Analog Methode A wird aus 0.38 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[(4-methoxy-butyl)-phenyl-carbamoyl]-methoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[(4-methoxy-butyl)-phenyl-carbamoyl]-methoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 2c werden 0.49 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-phenylcarbamoylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 62b) und 0.37 g 1-Chlor-4-methoxy-butan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc-Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.89.

Beispiel 79:



4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-pyrrolidin-1-yl-benzyloxy]-piperidin

Analog Methode B wird aus 0.312 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-pyrrolidin-1-yl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-pyrrolidin-1-yl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Mischung von 0.019 g 2-(Di-t-Butylphosphino)biphenyl, 0.005 g Palladium (II) acetat und 0.134 g Natrium-tert.-butylat wird unter Argon mit der Lösung von 0.831 g 3-[4-Brom-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 0.100 ml Pyrrolidin in 7.0 ml Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 16 Stunden bei 90° C gerührt, anschliessend abgekühlt, auf Wasser (40 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als weisser Schaum erhalten. R<sub>f</sub> = 0.22 (EtOAc – Heptan = 1:1); R<sub>t</sub> = 5.40.

b) 3-[4-Brom-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode D wird aus 2.0 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 10f) und 1.77 g 1-Brom-4-brommethyl-2-(3-methoxy-propoxy)-benzol die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.34 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 6.23.

c) 1-Brom-4-brommethyl-2-(3-methoxy-propoxy)-benzol

Analog Beispiel 29b wird aus 13.0 g 1-Brom-2-(3-methoxy-propoxy)-4-methyl-benzol die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.26 (EtOAc – Heptan 1:4); R<sub>t</sub> = 5.01.

d) 1-Brom-2-(3-methoxy-propoxy)-4-methyl-benzol

Analog Methode F werden 10.0 g 2-Brom-5-methyl-phenol und 11.6 g 1-Chlor-3-methoxypropan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht oranges Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.31 (EtOAc – Heptan 1:4); R<sub>t</sub> = 5.01.

Beispiel 80:

4-[4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-morpholin

Analog Methode A wird aus 0.082 g 4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-morpholin-4-yl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-morpholin-4-yl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Mischung von 0.0074 g 2-(Di-t-Butylphosphino)biphenyl, 0.017 g Di-Palladium-tris (dibenzylidenacetone) Chloroform Komplex und 0.055 g Natrium-tert.-butylat wird unter Argon mit der Lösung von 0.280 g 3-[4-Chlor-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-

methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (Beispiel 31a) und 0.043 ml Morpholin in 2.0 ml Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 16 Stunden bei 110° C gerührt, anschliessend abgekühlt, auf Wasser (20 ml) gegossen und mit Essigester (2 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als weisser Schaum erhalten. R<sub>f</sub> = 0.23 (EtOAc – Heptan = 2:1); R<sub>t</sub> = 5.46.

#### Beispiel 81:

Cyclopropan carbonsäure {2-[6-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3-methyl-indol-1-yl]-ethyl}-amid

Analog Beispiel 21 wird aus 0.170 g 3-[7-Brom-1-[2-(cyclopropancarbonyl-amino)-ethyl]-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[7-Brom-1-[2-(cyclopropancarbonyl-amino)-ethyl]-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.400 g 3-[1-(2-Amino-ethyl)-7-brom-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 76b) in 2.5 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 0.74 ml Pyridin und 0.43 ml Cyclopropancarbonsäurechlorid versetzt und während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser (50 ml) gegossen und mit Dichlormethan (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit 1M Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Sole (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als weisser Schaum erhalten. R<sub>f</sub> = 0.16 (EtOAc – Heptan = 1:1); R<sub>t</sub> = 6.02.

#### Beispiel 82:

N-{2-[6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3-methyl-indol-1-yl]-ethyl}-propionamid

Analog Beispiel 21 wird aus 0.110 g 3-[7-Brom-3-methyl-1-(2-propionylamino-ethyl)-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[7-Brom-3-methyl-1-(2-propionylamino-ethyl)-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 76a werden 0.285 g 3-[1-(2-Amino-ethyl)-7-brom-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 76b) und 0.051 ml Propionsäureanhydrid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.11 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 6.00.

#### Beispiel 83:

N-(2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-propionamid

Analog Methode A wird aus 0.72 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-propionylamino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-propionylamino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 76a werden 0.80 g 3-{2-[2-(2-Amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 56b) und 0.15 ml Propionsäureanhydrid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten.  $R_f = 0.19$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.76$ .

Beispiel 84:

Cyclopropan-carbonsäure (2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-amid

Analog Methode A wird aus 0.56 g 3-(2-{2-[2-(Cyclopropan-carbonyl-amino)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 3-(2-{2-[2-(Cyclopropan-carbonyl-amino)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 81a werden 0.80 g 3-(2-{2-[2-(2-Amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 56b) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten.  $R_f = 0.29$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.82$ .

Beispiel 85:

1-(2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-3-methyl-harnstoff

Analog Methode A wird aus 0.37 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[2-(3-methyl-ureido)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[2-(3-methyl-ureido)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 99a werden 0.50 g 3-(2-{2-[2-(2-Amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 56b) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten.  $R_f = 0.16$  (EtOAc-Heptan 4:1);  $R_t = 5.53$ .

Beispiel 86:

7-(4-{4-[3-(2,6-Dimethoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.120 g 4-{4-[3-(2,6-Dimethoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-{4-[3-(2,6-Dimethoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I wird aus 0.100 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.067 g 2-(3-Brom-propoxy)-1,3-dimethoxy-benzol (die Titelverbindung hergestellt.  $R_f = 0.20$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 5.83$ ).

Beispiel 87:

7-(4-{4-[4-(2,6-Dimethoxy-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.098 g 4-{4-[4-(2,6-Dimethoxy-phenoxy)-butoxy]phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-{4-[4-(2,6-Dimethoxy-phenoxy)-butoxy]phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I wird aus 0.100 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.066 g 2-(4-Brom-butoxy)-1,3-dimethoxy-benzol die Titelverbindung hergestellt.  $R_f = 0.22$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 5.73$ .

Beispiel 88:

7-(4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.144 g 4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I wird aus 0.100 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.062 g 1-(3-Brom-propoxy)-2-chlor-benzol die Titelverbindung hergestellt.  $R_f = 0.27$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 6.07$ .

Beispiel 89:

2-[3-(4-{3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-propoxy]-benzonitril

Analog Methode A wird aus 0.130 g 4-{4-[3-(2-Cyano-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-{4-[3-(2-Cyano-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I wird aus 0.100 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.057 g 2-(3-Brom-propoxy)-benzonitril die Titelverbindung hergestellt.  $R_f = 0.18$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 5.58$ .

Beispiel 90:

7-(4-{4-[4-(2-Chlor-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.130 g 4-{4-[4-(2-Chlor-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-{4-[4-(2-Chlor-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I wird aus 0.100 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.060 g 1-(4-Brom-butoxy)-2-chlor-benzol die Titelverbindung hergestellt.  $R_f = 0.28$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 6.17$ .

Beispiel 91:

7-(4-{4-[3-(2-Methoxy-6-methyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.150 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-6-methyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-6-methyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I wird aus 0.100 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.065 g 2-(3-Brom-propoxy)-1-methoxy-3-methyl-benzol die Titelverbindung hergestellt.  $R_f = 0.26$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 6.05$ .

- b) 2-(3-Brom-propoxy)-1-methoxy-3-methyl-benzol

Die Mischung von 2.50 g 2-Methoxy-6-methylphenol, 3.75 g Kaliumcarbonat und 18.3 ml 1,3-Dibrompropan in 50 ml Acetonitril wird unter Rühren während 16 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 200 ml Wasser verdünnt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit

Wasser (200 ml) und Sole (200 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.59 (EtOAc – Heptan = 1:1); R<sub>t</sub> = 5.10.

Beispiel 92:

7-(4-{4-[4-(2-Methoxy-6-methyl-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.087 g 4-{4-[4-(2-Methoxy-6-methyl-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[4-(2-Methoxy-6-methyl-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I wird aus 0.100 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.081 g 2-(4-Brom-butoxy)-1-methoxy-3-methyl-benzol die Titelverbindung hergestellt. R<sub>f</sub> = 0.28 (EtOAc – Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 6.15.

b) 2-(4-Brom-butoxy)-1-methoxy-3-methyl-benzol

Analog Beispiel 50b wird aus 2.50 g 2-Methoxy-6-methyl-phenol und 2.67 ml 1,4-Dibrombutan die Titelverbindung hergestellt. R<sub>f</sub> = 0.58 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.28.

Beispiel 93:

7-(4-{4-[4-(3-Chlor-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.080 g 4-{4-[4-(3-Chlor-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[4-(3-Chlor-phenoxy)-butoxy]-phenyl}-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I wird aus 0.100 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.065 g 1-(4-Brom-butoxy)-3-chlor-benzol die Titelverbindung hergestellt. R<sub>f</sub> = 0.29 (EtOAc – Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 6.16.

Beispiel 94:

N-[2-[6-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl]-ethyl]-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.240 g 3-[1-(2-Acetylamino-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[1-(2-Acetylamino-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.268 g 3-[1-(2-Amino-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 0.061 ml Triethylamin und 9.0 ml Dichlormethan wird auf 0°C gekühlt und langsam mit der Lösung von 0.033 ml Acetylchlorid in 1.0 ml Dichlormethan versetzt. Die Reaktionslösung wird noch während 30 Minuten gerührt, auf Eis-Wasser (20 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (20 ml) und Sole (20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.73 (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 5.82.

b) 3-[1-(2-Amino-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

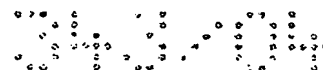
Die Lösung von 0.347 g 3-[1-(2-Azido-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 1.5 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren bei Raumtemperatur nacheinander mit 0.32 ml Wasser, 1.40 ml Methanol, 0.32 ml Ammoniak konz. und 0.210 g Triphenylphosphin versetzt und während 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (40 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (40 ml) und Sole (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.41 (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 5.54.

c) 3-[1-(2-Azido-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.455 g 3-{3,3-Dimethyl-1-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 5.0 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 0.286 g Natriumazid versetzt und während 1.5 Stunden bei 65° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Wasser (40 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (40 ml) und Sole (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOAc – Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 6.56.

d) 3-{3,3-Dimethyl-1-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.457 g 3-[1-(2-Hydroxy-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester, 0.274 ml Triethylamin und 0.008 g 4-Dimethylaminopyridin in 10 ml Dichlormethan wird unter Rühren bei 0° C mit 0.301 g p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (40 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (40 ml) und Sole (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.42 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 6.46.



e) 3-[1-(2-Hydroxy-ethyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.595 g 3-[3,3-Dimethyl-1-(2-triisopropylsilyloxy-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 8.0 ml Tetrahydrofuran wird mit Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1M in Tetrahydrofuran) versetzt und während 1 Stunde bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Wasser (15 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 15 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (15 ml) und Sole (15 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.13 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.72.

f) 3-[3,3-Dimethyl-1-(2-triisopropylsilyloxy-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 59 wird aus 0.580 g 3-[3,3-Dimethyl-2-oxo-1-(2-triisopropylsilyloxy-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung erhalten. R<sub>f</sub> = 0.29 (EtOAc – Heptan 1:2).

g) 3-[3,3-Dimethyl-2-oxo-1-(2-triisopropylsilyloxy-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 58c wird aus 1.52 g 3-{4-Brom-3-[isobutyryl-(2-triisopropylsilyloxy-ethyl)-amino]-benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung erhalten. R<sub>f</sub> = 0.38 (EtOAc – Heptan 1:2). R<sub>t</sub> = 7.65.

h) 3-{4-Brom-3-[isobutyryl-(2-triisopropylsilyloxy-ethyl)-amino]-benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 3.50 g 3-(4-Brom-3-isobutyrylamino-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 25 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren auf 0°C gekühlt und mit Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt. Nach 30 Minuten wird mit 1.66 g (2-Iodo-ethoxy)-triisopropyl-silan versetzt und während 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit kalter 1N HCl (100 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (100 ml) und Sole (100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>t</sub> = 7.60.

i) 3-(4-Brom-3-isobutyrylamino-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 18e werden 4.30 g 3-(3-Amino-4-brom-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester mit 0.78 ml Isobuttersäurechlorid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. R<sub>t</sub> = 6.12.

k) 3-(3-Amino-4-brom-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 10.8 g 3-(4-Brom-3-nitro-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 250 ml Benzol wird unter Rühren bei 10° C mit der Lösung von 4.08 g Nickelchlorid Hexahydrat in 150 ml Benzol versetzt. Bei ca. 5° C wird während 1 Stunde in kleinen Portionen mit 2.0 g Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch während 1 Stunde gerührt, auf Wasser (500 ml) gegossen

und mit tert.-Butyl methylether ( 2 x 500 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (500 ml) und Sole (500 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. Rt = 6.03.

l) 3-(4-Brom-3-nitro-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 12.60 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 1-Brom-4-brommethyl-2-nitro-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.21 (EtOAc – Heptan = 1:2); Rt = 27.96 (SSG1TFA).

Beispiel 95:

2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-N-[2-(3-methoxy-propyl)-phenyl]-N-methyl-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.416 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-({[2-(3-methoxy-propyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl}-methoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-({[2-(3-methoxy-propyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl}-methoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.50 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-({[2-(3-methoxy-propyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl}-methoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 74a) in 7 ml N,N-Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur mit 0.056 g Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt und 45 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 0.26 ml Methyljodid wird das Reaktionsgemisch während 15 Stunden bei 75°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen tert.-Butyl methylether und Sole verteilt. Die organische Phase wird nochmals mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.25 (EtOAc-Heptan 2:1); Rt = 5.84.

Beispiel 96:

2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-N-[2-(4-methoxy-butyl)-phenyl]-N-methyl-acetamid

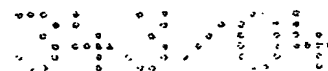
Analog Methode A wird aus 0.395 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-({[2-(4-methoxy-butyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl}-methoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-({[2-(4-methoxy-butyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl}-methoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 95a werden 0.51 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-({[2-(4-methoxy-butyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl}-methoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 75a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.29 (EtOAc-Heptan 2:1); Rt = 5.95.

Beispiel 97:



N-[2-(2-{2-[4-(4-{2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-3-yloxy]-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.365 g 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-(4-{2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-(4-{2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.50 g 4-(4-{2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.27 g N-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten.  $R_f = 0.45$  (EtOAc);  $R_t = 5.52$ .

b) 4-(4-{2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode H werden 1.01 g 3-(2-Hydroxy-ethoxy)-4-(4-{2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten.  $R_f = 0.30$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 5.86$ .

c) 3-(2-Hydroxy-ethoxy)-4-(4-{2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 4c werden 3.70 g 3-Allyloxy-4-(4-{2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten.  $R_f = 0.33$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.12$ .

d) 3-Allyloxy-4-(4-{2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 4d werden 4.49 g 3-Hydroxy-4-(4-{2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten.  $R_f = 0.70$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.87$ .

e) 3-Hydroxy-4-(4-{2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 2.80 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 3.71 g Toluol-4-sulfonsäure 2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethyl ester (Beispiel 45b) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten.  $R_f = 0.47$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.11$ .

Beispiel 98:

N-[1-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-phenyl]-pyrrolidin-3R-ylmethyl]-acetamid

Analog Methode D wird aus 0.148 g 3-{2-[3R-(Acetyl-amino-methyl)-pyrrolidin-1-yl]benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[2-[3R-(Acetylamino-methyl)-pyrrolidin-1-yl]benzyloxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.161 g 3-[2-(3R-Cyano-pyrrolidin-1-yl)-benzyloxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 4 ml Methanol wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0.057 g Nickelchlorid Hexahydrat versetzt. Die entstandene Lösung wird auf 0° C abgekühlt und während 6 Stunden in kleinen Portionen mit 0.30 g Natriumborhydrid versetzt. Man gibt 0.20 ml Essigsäureanhydrid zu und rührt während weiteren 15 Minuten bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 ml) und Essigester (40 ml) versetzt. Die entstandene Mischung wird über Hyflo klarfiltriert, die organische Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.25 (Dichlormethan – Methanol = 97:3); R<sub>t</sub> = 4.87.

b) 3-[2-(3R-Cyano-pyrrolidin-1-yl)-benzyloxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Mischung von 0.551 g 3-[2-(3S-Methanesulfonyloxy-pyrrolidin-1-yl)-benzyloxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester, 0.191 g Tetrabutylammoniumcyanid und 0.177 g Natriumcyanid in 5.0 ml Dimethylsulfoxid wird unter Rühren während 18 Stunden bei 60° C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>t</sub> = 5.77.

c) 3-[2-(3S-Methanesulfonyloxy-pyrrolidin-1-yl)-benzyloxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.515 g 3-[2-(3S-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-benzyloxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 0.16 ml Triethylamin in 5.0 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren auf - 10° C gekühlt und langsam mit 0.072 ml Methansulfonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde bei - 10° C gerührt, anschliessend mit Wasser (20 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als braunes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.23 (EtOAc – Heptan = 1:2); R<sub>t</sub> = 5.96.

d) 3-[2-(3S-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-benzyloxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Mischung von 3.0 g 3-(2-Brom-benzyloxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester, 0.660 g (S)-3-Pyrrolidinol Hydrochlorid, 0.138 g (+,-)-BINAP, 1.03 g Natrium-tert.-butylat und 0.112 g di-Palladium-tris(dibenzylidenaceton) Chloroform Komplex in 40 ml Toluol wird während 48 Stunden bei 70°C unter Argon gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Sole (20 ml) versetzt und mit Essigester (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit 0.1M HCl (40 ml) und Sole (20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als braunes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.18 (EtOAc – Heptan 1 = 1:1); R<sub>t</sub> = 5.08.

e) 3-(2-Brom-benzyloxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode D werden 3.0 g 3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 10f) und 2-Brombenzylbromid umgesetzt. Die

Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.058$  (EtOAc – Heptan = 1:1);  $R_t = 6.36$ .

Beispiel 99:

1-[2-[6-(4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-3-methyl-indol-1-yl]-ethyl]-3-methyl-harnstoff

Analog Beispiel 21 wird aus 0.075 g 3-[7-Brom-3-methyl-1-[2-(3-methyl-ureido)-ethyl]-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[7-Brom-3-methyl-1-[2-(3-methyl-harnstoff)-ethyl]-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.270 g 3-[1-(2-Amino-ethyl)-7-brom-3-methyl-1H-indol-6-ylmethoxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 76b) in 1.5 ml N,N-Dimethylformamid wird auf 0° C gekühlt und nacheinander mit 0.066 g N-Succinimidyl-N-methylcarbamid und 0.043 ml Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend auf Wasser (40 ml) gegossen und mit Dichlormethan (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (40 ml), 1M Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Sole (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als braunes Oel erhalten.  $R_f = 0.10$  (EtOAc – Heptan = 2:1);  $R_t = 5.76$ .

Beispiel 100:

6-[4-(4-[2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy]-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.300 g 6-[4-(4-[2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy]-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

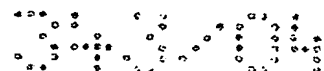
a) 6-[4-(4-[2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy]-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.447 g 4-(4-[2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy]-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.  $R_f = 0.27$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.22$ .

b) 4-(4-[2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy]-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.500 g 3-Hydroxy-4-(4-[2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy]-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.314 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2b) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als trübes Oel erhalten.  $R_f = 0.24$  (EtOAc – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.82$ .

c) 3-Hydroxy-4-(4-[2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy]-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester



Analog Methode I werden 0.610 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.808 g Toluol-4-sulfonsäure 2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethylester (Beispiel 45b) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. Rt = 5.10.

#### Beispiel 101:

##### 7-[4-(4-{2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-1-(3-methoxy-propyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Analog Methode C wird aus 0.355 g 7-[4-(4-{2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

##### a) 7-[4-(4-{2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.480 g 4-(4-{2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt. Rf = 0.47 (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1); Rt = 4.16.

##### b) 4-(4-{2-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.500 g 3-Hydroxy-4-(4-{2-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 100c) und 0.312 g 7-Chlormethyl-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on (Beispiel 13b) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als trübes Oel erhalten. Rf = 0.21 (EtOAc – Heptan = 1:1); Rt = 5.80.

#### Beispiel 102:

##### 1-(3-Methoxy-propyl)-7-(4-{4-[3-(2-methyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.180 g 3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

##### a) 3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methyl-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.150 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.808 g Toluol-4-sulfonsäure 3-(2-methyl-benzyloxy)-propyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.47 (EtOAc – Heptan 2:1); Rt = 6.04.

##### b) Toluol-4-sulfonsäure 3-(2-methyl-benzyloxy)-propyl ester

Analog Methode H wird aus 5.0 g 3-(2-Methyl-benzyloxy)-propan-1-ol die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.81 (EtOAc – Heptan 2:1); Rt = 5.15.

c) 3-(2-Methyl-benzyloxy)-propan-1-ol

Analog Beispiel 44g wird aus 37.8 g 2-o-Tolyl-[1,3]dioxan die rohe Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. Rt = 3.44.

Beispiel 103:

3-[4-Furan-2-yl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.450 g 3-[4-Furan-2-yl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[4-Furan-2-yl-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Mischung von 0.500 g 3-[4-Brom-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.023 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in 6.0 ml 1,2-Dimethoxyethan wird bei Raumtemperatur während 10 Minuten gerührt, danach mit 0.114 g 2-Furanboronsäure, 0.70 ml Ethanol und 0.68 ml 2M Natriumcarbonat versetzt und während 16 Stunden bei 80° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf 1M Natriumhydrogencarbonat (40 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (40 ml) und Sole (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als braunes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.43 (EtOAc – Heptan = 1:1); Rt = 6.32.

b) 3-[4-Brom-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D wird aus 3.35 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 3.17 g 1-Brom-4-brommethyl-2-(3-methoxy-propoxy)-benzol (Beispiel 79c) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.35 (EtOAc – Heptan 1:1); Rt = 6.42.

Beispiel 104:

N-[4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.280 g 3-[4-Acetylamino-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[4-Acetylamino-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.380 g 3-[4-Amino-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 0.168 ml Triethylamin und 10.0 ml Dichlormethan wird auf 0°C gekühlt und langsam mit der Lösung von 0.090 ml Acetylchlorid in 1.0 ml Dichlormethan versetzt. Die Reaktionslösung wird während 2 Stunden gerührt, auf Eis-Wasser (20 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether



(2 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (20 ml) und Sole (20 ml) gewaschen; mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.10 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.73.

b) 3-[4-Amino-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 116c wird aus 0.730 g 3-[4-Brom-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 103b) die Titelverbindung als leicht gelbliches Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.17 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.12.

Beispiel 105:

N-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenyl]-2-(4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxy)-N-methyl-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.32 g 3-([2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl)-methoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-([2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl)-methoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.49 g 3-([2-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl)-methoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 10 ml Dichlormethan und 0.22 ml Triethylamin wird bei 0°C mit 0.15 ml Acetylchlorid versetzt und während 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt, mit 1N HCl (2x) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.09 (EtOAc); R<sub>t</sub> = 5.10.

b) 3-([2-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl)-methoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 56b werden 0.70 g 3-([2-(2-Azido-ethyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl)-methoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.28 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 4.83.

c) 3-([2-(2-Azido-ethyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl)-methoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 56c werden 1.0 g 4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[(methyl-{2-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-phenyl}-carbamoyl)-methoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.22 (EtOAc-Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.77.

d) 4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[(methyl-{2-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-phenyl}-carbamoyl)-methoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode H werden 1.2 g 3-([2-(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl)-methoxy)-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.21 (EtOAc-Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.88.

e) 3-([2-(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-methyl-carbamoyl)-methoxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 3a werden 2.0 g 3-Carboxymethoxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 34b) und 0.68 g 2-(2-Methylamino-phenyl)-ethanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.30$  (EtOAc-Heptan 3:1);  $R_t = 5.25$ .

Beispiel 106:

3-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-benzamid

Analog Methode A wird aus 0.255 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 127a werden 0.355 g 3-(3-Chlorcarbonyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.106 g 2-Methoxy-N-methylethylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.10$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 5.65$ .

b) 3-(3-Chlorcarbonyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 127b wird aus 1.42 g 3-(3-Carboxy-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die rohe Titelverbindung als gelbes Oel erhalten.

c) 3-(3-Carboxy-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 65 wird aus 1.54 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(3-methoxycarbonyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als weisser Schaum erhalten.  $R_t = 5.52$ .

d) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(3-methoxycarbonyl-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D wird aus 2.08 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 1.13 g 3-(Brommethyl)benzoesäuremethylester die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.31$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 6.06$ .

Beispiel 107:

3-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-N-(2-methoxy-ethyl)-benzamid

Analog Methode A wird aus 0.245 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 127a werden 0.355 g 3-(3-Chlorcarbonyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 106b) und 0.087 g 2-Methoxyethylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten.  $R_f = 0.10$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 5.51$ .

Beispiel 108:

N-(2-{3-Fluor-2-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.298 g 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-6-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-6-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.45 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.26 g N-[2-(3-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten.  $R_f = 0.42$  (EtOAc);  $R_t = 5.65$ .

b) N-[2-(3-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid

Eine Lösung von 1.54 g (3-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-acetonitril, 1.87 ml Essigsäureanhydrid und 2.41 g Nickelchlorid-hexahydrat in 75 ml Methanol wird bei 0°C portionenweise mit 2.72 g Natriumborhydrid versetzt und während 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand wird mit Essigester und gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung verdünnt und klarfiltriert. Die wässrige Phase wird mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als beiger Feststoff erhalten.  $R_f = 0.23$  (Dichlormethan-Methanol 95:5);  $R_t = 2.60$ .

c) (3-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-acetonitril

Eine Lösung von 4.89 g 2-Fluor-6-hydroxymethyl-phenol und 2.08 g Natriumcyanid in 120 ml N,N-Dimethylformamid wird während 24 Stunden bei 120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Wasser verdünnt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit Essigsäure konz. neutralisiert (Achtung! Blausäure). Die Mischung wird mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als violetter Feststoff erhalten.  $R_f = 0.32$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 3.12$ .

Beispiel 109:

N-(2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-6-methyl-phenyl}-ethyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.249 g 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-3-methyl-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-3-methyl-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.44 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.25 g N-[2-(2-Hydroxy-6-methyl-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.50$  (EtOAc);  $R_t = 5.77$ .

- b) N-[2-(2-Hydroxy-6-methyl-phenyl)-ethyl]-acetamid

Analog Beispiel 108b werden 0.67 g (2-Hydroxy-6-methyl-phenyl)-acetonitril umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelb-oranger Feststoff erhalten.  $R_f = 0.20$  (Dichlormethan-Methanol 95:5);  $R_t = 2.81$ .

- c) (2-Hydroxy-6-methyl-phenyl)-acetonitril

Analog Beispiel 108c werden 0.97 g 2-Hydroxymethyl-3-methyl-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als orange-brauner Feststoff erhalten.  $R_f = 0.38$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 3.36$ .

Beispiel 110:

N-(2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-3-methyl-phenyl}-ethyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.278 g 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-6-methyl-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-6-methyl-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.36 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.21 g N-[2-(2-Hydroxy-3-methyl-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.47$  (EtOAc);  $R_t = 5.75$ .

- b) N-[2-(2-Hydroxy-3-methyl-phenyl)-ethyl]-acetamid

Analog Beispiel 108b werden 2.7 g (2-Hydroxy-3-methyl-phenyl)-acetonitril umgesetzt. Die Titelverbindung wird als oranger Feststoff erhalten.  $R_f = 0.16$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 2.79$ .

- c) (2-Hydroxy-3-methyl-phenyl)-acetonitril

Analog Beispiel 108c werden 8.79 g 2-Hydroxymethyl-6-methyl-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelber Feststoff erhalten.  $R_f = 0.42$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 3.42$ .

Beispiel 111:

N-(2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-ethyl)-acetamid



Analog Methode A wird aus 0.265 g 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-4-methyl-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-4-methyl-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.45 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.26 g N-[2-(2-Hydroxy-3-methyl-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.60$  (EtOAc);  $R_t = 5.78$ .

- b) N-[2-(2-Hydroxy-3-methyl-phenyl)-ethyl]-acetamid

Analog Beispiel 108b werden 1.24 g (2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-acetonitril umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelber Feststoff erhalten.  $R_f = 0.17$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 2.80$ .

- c) (2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-acetonitril

Analog Beispiel 108c werden 6.72 g 2-Hydroxymethyl-4-methyl-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als braunes Oel erhalten.  $R_f = 0.36$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 3.41$ .

Beispiel 112:

- N-(2-{4-Fluor-2-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.265 g 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-5-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-5-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.45 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.27 g N-[2-(4-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.63$  (EtOAc);  $R_t = 5.61$ .

- b) N-[2-(4-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid

Analog Beispiel 108b werden 2.68 g (4-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-acetonitril umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelber Feststoff erhalten.  $R_f = 0.12$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 2.71$ .

- c) (4-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-acetonitril

Analog Beispiel 108c werden 5.06 g 2-Hydroxymethyl-4-methyl-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als braunes Oel erhalten.  $R_f = 0.38$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 3.25$ .

- d) 2-Hydroxymethyl-4-methyl-phenol

Eine Lösung von 4.80 g 4-Fluor-2-hydroxy-benzoesäure in 100 ml Tetrahydrofuran wird zur Suspension von 5.29 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml Tetrahydrofuran bei 0°C zugetropft und während 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nacheinander tropfenweise mit 6 ml Wasser, 6 ml 15%ig NaOH und 24 ml Wasser versetzt und während 1 Stunde gerührt.

Die Mischung wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als rot-oranges Oel erhalten.  $R_f = 0.20$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 2.47$ .

#### Beispiel 113:

##### N-[2-(5-Fluor-2-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl)-ethyl]-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.298 g 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-4-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

##### a) 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-4-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.45 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.27 g N-[2-(5-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.50$  (EtOAc);  $R_t = 5.59$ .

##### b) N-[2-(5-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid

Analog Beispiel 108b werden 1.35 g (5-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-acetonitril umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelber Feststoff erhalten.  $R_f = 0.14$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 2.63$ .

##### c) (5-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-acetonitril

Analog Beispiel 108c werden 3.92 g 4-Fluor-2-hydroxymethyl-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als braunes Oel erhalten.  $R_f = 0.34$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 3.18$ .

#### Beispiel 114:

##### N-[2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-4-methyl-phenyl]-ethyl]-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.45 g 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-5-methyl-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

##### a) 3-{2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-5-methyl-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

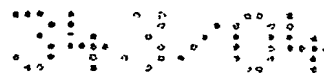
Analog Methode G werden 0.45 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.26 g N-[2-(2-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.55$  (EtOAc);  $R_t = 5.73$ .

##### b) N-[2-(2-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-ethyl]-acetamid

Analog Beispiel 108b werden 4.68 g (2-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-acetonitril umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.21$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 2.89$ .

##### c) (2-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-acetonitril

Analog Beispiel 108c werden 8.28 g 2-Hydroxymethyl-5-methyl-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelber Feststoff erhalten.  $R_f = 0.44$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 3.37$ .



## Beispiel 115:

N-[2-(2-Fluor-6-[2-(4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl)-ethyl]-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.265 g 3-[2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-3-fluor-phenoxy]-ethoxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-3-fluor-phenoxy]-ethoxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.45 g 4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.27 g N-[2-(2-Fluor-6-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten.  $R_f = 0.58$  (EtOAc);  $R_t = 5.57$ .

b) N-[2-(2-Fluor-6-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid

Analog Beispiel 108b werden 2.15 g (2-Fluor-6-hydroxy-phenyl)-acetonitril umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelber Feststoff erhalten.  $R_f = 0.17$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 2.67$ .

c) (2-Fluor-6-hydroxy-phenyl)-acetonitril

Analog Beispiel 108c werden 4.13 g 3-Fluor-2-hydroxymethyl-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelber Feststoff erhalten.  $R_f = 0.32$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 3.23$ .

d) 3-Fluor-2-hydroxymethyl-phenol

Analog Beispiel 112d werden 4.85 g 2-Fluor-6-hydroxy-benzoesäure umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelb-grünes Öl erhalten.  $R_f = 0.25$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 2.41$ .

## Beispiel 116:

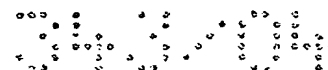
4-Methoxy-N-[2-(4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-5-methyl-phenyl]-N-methyl-butylamid

Analog Methode A wird aus 0.095 g 4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[2-[(4-methoxy-butyryl)-methyl-amino]-4-methyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[2-[(4-methoxy-butyryl)-methyl-amino]-4-methyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.270 g 4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[2-(4-methoxy-butyrylamino)-4-methyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 4.0 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 0.031 g Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt und während 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 0.148 ml Methyljodid und rührt während 16 Stunden bei 75°C. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser (25 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 25 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (25 ml) und Sole (25 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.  $R_f = 0.22$  (EtOAc – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.91$ .



b) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(4-methoxy-butyrylamino)-4-methyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.278 g 3-(2-Amino-4-methyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 0.046 ml Pyridin und 2.3 ml Dichlormethan wird auf 0° C gekühlt und langsam mit 0.078 g 4-Methoxy-butyryl chlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.06 (EtOAc – Heptan = 1:1); R<sub>t</sub> = 5.86.

c) 3-(2-Amino-4-methyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Mischung von 0.800 g 3-(2-Brom-4-methyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester, 0.250 ml Benzophenonimin, 0.0037 g di-Palladium-tris(dibenzylidenacetone) Chloroform Komplex, 0.0051 g (R)-(+)-BINAP und 0.168 g Natrium-tert.-butylat wird mit 6.0 ml Toluol versetzt und während 72 Stunden bei 80°C unter Argon gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Sole (20 ml) versetzt und mit Essigester (2 x 80 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 6.0 ml Methanol gelöst, mit 0.090 g Pd/C 5% und 1.15 g Ammoniumformiat versetzt und während 72 Stunden bei 60° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Methanol (20 ml) verdünnt, klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit 0.1M NaOH (100 ml) versetzt und mit Essigester (2 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit 0.1M NaOH (100 ml) und Sole (100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.30 (EtOAc – Heptan = 1:2); R<sub>t</sub> = 5.32.

d) 3-(2-Brom-4-methyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D wird aus 1.45 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.80 g 2-Brom-1-chlormethyl-4-methyl-benzol die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.56 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 6.53.

Beispiel 117:

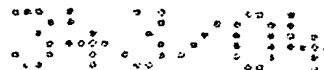
4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.218 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-{2-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-phenoxy}-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.40 g 3-{2-[2-(3-Cyano-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 55a) und 0.34 ml Tributylzinnazid in 8 ml o-Xylol wird während 19 Stunden bei 145°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand in 12.5 ml 40:10:1 Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% aufgenommen und während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels



Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Harz erhalten. R<sub>f</sub> = 0.65 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 40:10:1); R<sub>t</sub> = 5.61.

#### Beispiel 118:

##### 3-Methoxy-N-[3-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-phenyl]-N-methyl-propionamid

Analog Methode A wird aus 0.335 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-[(3-methoxy-propionyl)-methyl-amino]-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

##### a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-[(3-methoxy-propionyl)-methyl-amino]-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 116a wird aus 0.645 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-(3-methoxy-propionylamino)-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.12 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.82.

##### b) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propionylamino)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 116b werden 0.610 g 3-(3-Amino-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.270 g 3-Methoxy-propionylchlorid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als beiges Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.40 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.56.

##### c) 3-(3-Amino-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.710 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(3-nitro-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 10 ml Tetrahydrofuran wird in Gegenwart von 0.190 g RaNi während 20 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.14 (EtOAc – Heptan = 1:2); R<sub>t</sub> = 4.93.

##### d) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-(3-nitro-benzyloxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D wird aus 1.0 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.417 g 1-Chlormethyl-3-nitro-benzol die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.37 (EtOAc – Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 6.05.

#### Beispiel 119:

##### N-[2-[5-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-methyl-phenoxy]-ethyl]-acetamid

Analog Methode B wird aus 0.222 g 3-[3-(2-Acetylamino-ethoxy)-4-methyl-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[3-(2-Acetylamino-ethoxy)-4-methyl-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 94a wird aus 0.245 g 3-[3-(2-Amino-ethoxy)-4-methyl-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung als weisser Schaum erhalten.  $R_f = 0.67$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 5.58$ .

b) 3-[3-(2-Amino-ethoxy)-4-methyl-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 94b wird aus 0.300 g 3-[3-(2-Azido-ethoxy)-4-methyl-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.56$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 5.16$ .

c) 3-[3-(2-Azido-ethoxy)-4-methyl-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 94c wird aus 0.364 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-methyl-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.26$  (EtOAc – Heptan = 1:2);  $R_t = 6.22$ .

d) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-methyl-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 94d wird aus 0.339 g 3-[3-(2-Hydroxy-ethoxy)-4-methyl-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.16$  (EtOAc – Heptan = 1:2);  $R_t = 6.19$ .

e) 3-[3-(2-Hydroxy-ethoxy)-4-methyl-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 94e wird aus 0.442 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-methyl-3-(2-triisopropylsilanyloxy-ethoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.08$  (EtOAc – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.69$ .

f) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-methyl-3-(2-triisopropylsilanyloxy-ethoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode D werden 0.700 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 10f) und [2-(5-Chlormethyl-2-methyl-phenoxy)-ethoxy]-triisopropyl-silan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.41$  (EtOAc – Heptan = 1:2);  $R_t = 7.94$ .

g) [2-(5-Chlormethyl-2-methyl-phenoxy)-ethoxy]-triisopropyl-silan

Analog Methode E wird aus 0.830 g [4-Methyl-3-(2-triisopropylsilanyloxy-ethoxy)-phenyl]-methanol die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.63$  (EtOAc – Heptan = 1:3);  $R_t = 6.83$ .

h) [4-Methyl-3-(2-triisopropylsilanyloxy-ethoxy)-phenyl]-methanol

Zur gerührten Mischung von 0.149 g Lithiumaluminiumhydrid in 6 ml Tetrahydrofuran wird bei 20 – 40° C die Lösung von 2.0 g 4-Methyl-3-(2-triisopropylsilanyloxy-ethoxy)-benzoesäure 2-triisopropylsilanyloxy-ethyl ester in 6 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird während 4 Stunden bei 40° C gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Es werden nacheinander 0.6 ml Wasser, 0.6 ml 2N NaOH und nochmals 0.6 ml Wasser zugetropft und die Suspension während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 ml 2N HCl (kalt) gegossen

und mit Essigester (2 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit 2N HCl (100 ml), Wasser (100 ml) und Sole (1 x 100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.71 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 6.30.

i) 4-Methyl-3-(2-triisopropylsilanyloxy-ethoxy)-benzoesäure 2-triisopropylsilanyloxy-ethyl ester

Analog Beispiel 12d werden 5.0 g 3-Hydroxy-4-methylbenzoesäure und 24.3 g (2-Iod-ethoxy)-triisopropyl-silan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.66 (EtOAc – Heptan 1:4); R<sub>t</sub> = 6.30.

Beispiel 120:

4-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-N-methyl-butyramid

Analog Methode A wird aus 0.283 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methylcarbamoyl-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methylcarbamoyl-propyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.40 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.23 g 4-(2-Hydroxy-phenyl)-N-methyl-butyramid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Harz erhalten. R<sub>f</sub> = 0.25 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 5.73.

b) 4-(2-Hydroxy-phenyl)-N-methyl-butyramid

Eine Lösung von 1.0 g 4,5-Dihydro-3H-benzo[b]oxepin-2-on und 40 ml 10%ig Methylamin in Isopropanol wird in einem Autoklav während 16 Stunden bei 100°C geheizt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als weisse Kristalle erhalten. R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc-Heptan 4:1); R<sub>t</sub> = 2.66.

Beispiel 121:

6-(4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.565 g 6-(4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-(4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.680 g 4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-

carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als beiges Oel erhalten.  $R_f = 0.12$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.40$ .

b) 4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.495 g 4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 123e) und 0.318 g 1-Chlormethyl-3-methoxy-5-(3-methoxy-propoxy)-benzol (Beispiel 2b) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.17$  (EtOAc – Heptan = 1:2);  $R_t = 6.02$ .

Beispiel 122:

N-(2-{4-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-2-methyl-pyrimidin-5-yl}-ethyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.030 g 3-{2-[5-(2-Acetylamino-ethyl)-2-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[5-(2-Acetylamino-ethyl)-2-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.191 g 3-{2-[5-(2-Acetylamino-ethyl)-6-chlor-2-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.055 ml Triethylamin in 6 ml Ethanol wird in Gegenwart von 0.060 g Pd/C 10 % (4-mal zugegeben) während 60 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.22$  (Dichlormethan-Methanol 95:5);  $R_t = 4.54$ .

b) 3-{2-[5-(2-Acetylamino-ethyl)-6-chlor-2-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 1.13 g 3-{2-[5-(2-Azido-ethyl)-6-chlor-2-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 25 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 3.1 ml Wasser, 0.54 g Triphenylphosphin und 0.74 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.10$  (EtOAc-Heptan 3:1);  $R_t = 5.49$ .

c) 3-{2-[5-(2-Azido-ethyl)-6-chlor-2-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 56c werden 1.15 g 3-{2-[6-Chlor-2-methyl-5-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-pyrimidin-4-yloxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.46$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 6.31$ .

d) 3-(2-{6-Chlor-2-methyl-5-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-pyrimidin-4-yloxy}-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester



Analog Methode H werden 1.10 g 3-{2-[6-Chlor-5-(2-hydroxy-ethyl)-2-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.40 (EtOAc-Heptan 1:1); Rt = 6.19.

e) 3-{2-[6-Chlor-5-(2-hydroxy-ethyl)-2-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

4.8 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1.5M in Toluol) werden zur Lösung von 1.74 g 3-{2-(6-Chlor-5-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 20 ml Tetrahydrofuran während 10 Minuten bei -70°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird langsam während 3 Stunden auf -40°C erwärmt, mit 0.4 ml Methanol versetzt und anschliessend auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml 0.5N HCl versetzt und während 10 Minuten kräftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit tert.-Butyl methylether (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 1M Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.35 (EtOAc-Heptan 2:1); Rt = 5.75.

f) 3-[2-(6-Chlor-5-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-ethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 1.95 g 3-(2-Hydroxy-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4c) in 20 ml 1,2-Dimethoxy-ethan wird bei 0°C portionenweise mit 0.195 Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt und 30 Minuten gerührt. Eine Lösung von 0.91 g (4,6-Dichlor-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-essigsäure methyl ester in 5 ml Dimethoxy-ethan wird zugetropft und das Reaktionsgemisch während 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit tert.-Butyl methylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.42 (EtOAc-Heptan 1:1); Rt = 6.10.

Beispiel 123:

N-(2-[2-(4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-4-fluor-phenyl)-ethyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.25 g 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-5-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-5-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.28 g 4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.17 g N-[2-(4-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid (Beispiel 112b) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten. Rf = 0.58 (EtOAc); Rt = 5.74.

b) 4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode H werden 0.41 g 4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-hydroxy-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.34$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 6.01$ .

c) 4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-(2-hydroxy-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 4c werden 1.64 g 3-Allyloxy-4-{4-[3-(2-chloro-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.54$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.37$ .

d) 3-Allyloxy-4-{4-[3-(2-chloro-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 2.01 g 4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.74 ml Allylbromid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.80$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 6.13$ .

e) 4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 5.84 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 6.00 g 1-(3-Brom-propoxy)-2-chlor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Feststoff erhalten.  $R_f = 0.62$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 5.33$ .

Beispiel 124:

N-(2-[2-[2-(4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl]-ethyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.137 g 3-[2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy]-4-{4-[3-(2-chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[2-[2-(2-Acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy]-4-{4-[3-(2-chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.28 g 4-{4-[3-(2-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 123b) und 0.15 g N-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.65$  (EtOAc);  $R_t = 5.73$ .

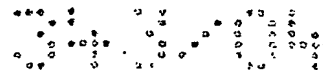
Beispiel 125:

1-(3-Methoxy-propyl)-7-(4-{4-[4-(5-methoxy-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.130 g 3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-4-{4-[4-(5-methoxy-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-4-{4-[4-(5-methoxy-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester



Die Mischung von 0.200 g 4-[4-(4-Amino-butoxy)-phenyl]-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester, 0.058 g 4-Chlor-5-methoxy-pyrimidin, 0.0064 g (+,-)-BINAP, 0.387 g Natrium-tert.-butylat und 0.0028 g di-Palladium-tris(dibenzylidenaceton) Chloroform Komplex in 10 ml Toluol wird während 20 Stunden bei 90°C unter Argon gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Sole (20 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (100 ml) und Sole (100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als braunes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.25 (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 4.60.

b) 4-[4-(4-Amino-butoxy)-phenyl]-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.650 g 4-[4-(3-Cyano-propoxy)-phenyl]-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 10 ml Ammoniak (2M in Methanol) wird in Gegenwart von 0.65 g RaNi während 3 Stunden bei 45°C hydriert. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als braunes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.13 (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 4.18.

c) 4-[4-(3-Cyano-propoxy)-phenyl]-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.615 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 44d) und 0.176 ml 4-Brombutyronitril umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.16 (EtOAc – Heptan = 2:1); R<sub>t</sub> = 5.00.

Beispiel 126:

1-(3-Methoxy-propyl)-7-(4-[4-(4-(3-methoxy-pyridin-2-ylamino)-butoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode A wird aus 0.205 g 3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-4-[4-(4-(3-methoxy-pyridin-2-ylamino)-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[1-(3-Methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-4-[4-(4-(3-methoxy-pyridin-2-ylamino)-butoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 125a werden 0.200 g 4-[4-(4-Amino-butoxy)-phenyl]-3-[1-(3-methoxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester (Beispiel 125b) und 0.076 g 2-Brom-3-methoxy-pyridin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.34 (EtOAc – Heptan – Triethylamin = 3:1:0.04); R<sub>t</sub> = 4.65.

Beispiel 127:

5-(4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-N-(2-methoxy-ethyl)-2,N-dimethyl-benzamid

Analog Methode A wird aus 0.145 g 4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[3-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-4-methyl-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-4-methyl-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.222 g 3-(3-Chlorcarbonyl-4-methyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 6 ml Toluol wird bei 0° C mit der Lösung von 0.129 g 2-Methoxy-N-methylethylamin in 6 ml Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch während 1 Stunde bei 0°C gerührt und sodann eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.12 (EtOAc – Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 5.72.

b) 3-(3-Chlorcarbonyl-4-methyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Lösung von 0.474 g 3-(3-Carboxy-4-methyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 12 ml Dichlormethan wird bei 0°C nacheinander mit 0.132 ml Oxalylchlorid und 0.005 ml N,N-Dimethylformamid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde gerührt und sodann eingedampft. Der Rückstand wird nochmals in 20 ml Dichlormethan gelöst und eingedampft. Man erhält so die rohe Titelverbindung.

c) 3-(3-Carboxy-4-methyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 1.68 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.700 g 5-Chlormethyl-2-methyl-benzoesäure methyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Schaum erhalten. R<sub>f</sub> = 0.07 (EtOAc – Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 5.65.

d) 5-Chlormethyl-2-methyl-benzoesäure methyl ester

Analog Methode E wird aus 1.20 g 5-Hydroxymethyl-2-methyl-benzoesäure methyl ester die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.52 (EtOAc – Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 4.50.

Beispiel 128:

5-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-N-(2-methoxy-ethyl)-2-methyl-benzamid

Analog Methode A wird aus 0.161 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-4-methyl-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

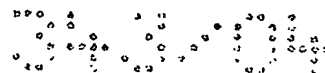
Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-4-methyl-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 127a werden 0.222 g 3-(3-Chlorcarbonyl-4-methyl-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 127b) und 0.053 g 2-Methoxyethylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.14 (EtOAc – Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 5.54.

Beispiel 129:

3-Methoxy-N-[5-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-methyl-phenyl]-N-methyl-propionamid



Analog Methode A wird aus 0.325 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-[(3-methoxy-propionyl)-methyl-amino]-4-methyl-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-[(3-methoxy-propionyl)-methyl-amino]-4-methyl-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.477 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.284 g N-(5-Chlormethyl-2-methyl-phenyl)-3-methoxy-N-methyl-propionamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.22$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 5.82$ .

b) N-(5-Chlormethyl-2-methyl-phenyl)-3-methoxy-N-methyl-propionamid

Analog Methode E wird aus 2.50 g N-(5-Hydroxymethyl-2-methyl-phenyl)-3-methoxy-N-methyl-propionamide die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.43$  (EtOAc – Heptan 3:1);  $R_t = 3.73$ .

c) N-(5-Hydroxymethyl-2-methyl-phenyl)-3-methoxy-N-methyl-propionamide

Die Lösung von 4.50 g 3-Methoxy-N-methyl-N-[2-methyl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-propionamid in 70 ml Ethanol wird mit 0.350 g Pyridinium-p-toluolsulfonsäure versetzt und während 2 Stunden bei 60° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.15$  (EtOAc – Heptan 3:1);  $R_t = 2.60$ .

d) 3-Methoxy-N-methyl-N-[2-methyl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-propionamid

Analog Beispiel 116a wird aus 5.15 g 3-Methoxy-N-[2-methyl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-propionamid die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.35$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 3.91$ .

e) 3-Methoxy-N-[2-methyl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-propionamid

Analog Beispiel 116b werden 4.95 g 2-Methyl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-phenylamin und 3.27 g 3-Methoxy-propionyl chlorid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Feststoff erhalten.  $R_f = 0.33$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 3.60$ .

f) 2-Methyl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-phenylamin

Die Lösung von 12.3 g 2-(4-Methyl-3-nitro-benzyloxy)-tetrahydro-pyran in 150 ml Ethanol wird in Gegenwart von 1.25 g Pd/C 10 % während 24 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.19$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 2.72$ .

g) 2-(4-Methyl-3-nitro-benzyloxy)-tetrahydro-pyran

Die Lösung von 9.85 g 4-Methyl-3-nitrobenzylalkohol in 200 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 10.9 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran und 1.12 g p-Toluolsulfonsäure monohydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf 1M Natriumhydrogencarbonat-Lösung (300 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 300 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Sole (300 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.49$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 4.73$ .

## Beispiel 130:

N-Isopropyl-3-methoxy-N-[3-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-phenyl]-propionamid

Analog Methode A wird aus 0.400 g 3-{3-[Isopropyl-(3-methoxy-propionyl)-amino]-benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{3-[Isopropyl-(3-methoxy-propionyl)-amino]-benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 116b werden 0.400 g 3-(3-Isopropylamino-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.270 g 3-Methoxy-propionyl chlorid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.27$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 5.97$ .

b) 3-(3-Isopropylamino-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 125a werden 0.510 g 3-(3-Brom-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.086 ml Isopropylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.30$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 5.18$ .

c) 3-(3-Brom-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 4.14 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 2.31 g 3-Brom-benzylbromid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.40$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 6.45$ .

## Beispiel 131:

4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[3-methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.312 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[3-methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[3-methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.40 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.25 g 3-Methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.12$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 6.00$ .

b) 3-Methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-phenol

Eine Lösung von 5.00 g 3-Methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-benzaldehyd in 60 ml Dichlormethan wird bei 0°C mit 8.25 g 3-Chlorperbenzoesäure (70%-ig) versetzt und anschliessend während 47 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch

wird zwischen Chloroform und 1N wässrige Natriumthiosulfat-Lösung verteilt, die organische Phase nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung (2x) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol gelöst, mit 1N KOH versetzt und während 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand mit Essigester, Wasser und 1N HCl verdünnt und 10 Minuten nachgerührt. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als rot-braunes Oel erhalten.  $R_f = 0.41$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 3.49$ .

c) 3-Methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-benzaldehyd

Eine Lösung von 19.4 g 1-Chlor-3-methoxypropan in 100 ml N,N-Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur zur Suspension von 25.0 g 2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd und 34.4 g Kaliumcarbonat in 150 ml N,N-Dimethylformamid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 20 Stunden bei 100°C gerührt, dann abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester gelöst und nacheinander mit Wasser (2x) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.33$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 3.82$ .

Beispiel 132:

4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methoxy-propoxy)-3-methyl-phenoxy]-ethoxy}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.316 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methoxy-propoxy)-3-methyl-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methoxy-propoxy)-3-methyl-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.40 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.23 g 2-(3-Methoxy-propoxy)-3-methyl-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.29$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 6.28$ .

b) 2-(3-Methoxy-propoxy)-3-methyl-phenol

Analog Beispiel 131b werden 5.0 g 2-(3-Methoxy-propoxy)-3-methyl-benzaldehyd umgesetzt. Die Titelverbindung wird als rot-braunes Oel erhalten.  $R_f = 0.50$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 3.87$ .

c) 2-(3-Methoxy-propoxy)-3-methyl-benzaldehyd

Analog Beispiel 131c werden 17.0 g 2-Hydroxy-3-methyl-benzaldehyd umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelb-oranges Oel erhalten.  $R_f = 0.47$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 4.13$ .

Beispiel 133:

N-[4-Fluor-2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-phenyl]-4-methoxy-N-methyl-butylamid

Analog Methode A wird aus 0.400 g 3-{5-Fluor-2-[(4-methoxy-butyryl)-methyl-amino]-benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 3-{5-Fluor-2-[(4-methoxy-butyryl)-methyl-amino]-benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 116a wird aus 0.505 g 3-[5-Fluor-2-(4-methoxy-butyrylamino)benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als beiges Oel erhalten:  $R_f = 0.43$  (EtOAc – Heptan 2:1);  $R_t = 5.87$ .

- b) 3-[5-Fluor-2-(4-methoxy-butyrylamino)benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 116b werden 0.487 g 3-(2-Amino-5-fluor-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.322 g 4-Methoxy-butyryl chlorid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als beiges Oel erhalten.  $R_f = 0.22$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 5.73$ .

- c) 3-(2-Amino-5-fluor-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 116c wird aus 1.81 g 3-(2-Brom-5-fluor-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.16$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 5.26$ .

- d) 3-(2-Brom-5-fluor-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 1.45 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.816 g 1-Brom-2-chlormethyl-4-fluor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.35$  (EtOAc – Heptan 1:2);  $R_t = 6.39$ .

- e) 1-Brom-2-chlormethyl-4-fluor-benzol

Analog Methode E wird aus 4.80 g (2-Brom-5-fluor-phenyl)-methanol die Titelverbindung erhalten.  $R_f = 0.61$  (EtOAc – Heptan 1:3);  $R_t = 4.77$ .

Beispiel 134:

- 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-imidazol-2-yl]-benzyloxy}-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.140 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-imidazol-2-yl]-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-imidazol-2-yl]-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Mischung von 0.050 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in 1.0 ml 1,2-Dimethoxyethan wird mit der Lösung von 0.319 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyloxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.144 g 2-Brom-1-(3-methoxy-propyl)-1H-imidazol in 2.0 ml

1.2-Dimethoxyethan und 0.3 ml Ethanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 0.9 ml 2M Natriumcarbonat-Lösung versetzt und während 20 Stunden am Rückfluss gerührt. Die erhaltene Reaktionslösung wird eingedampft, mit einem Gemisch Wasser/Sole 1:1 (30 ml) versetzt und mit Essigester (2 x 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (30 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.15 (Dichlormethan – Methanol 97:3); R<sub>t</sub> = 5.23.

b) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2)dioxaborolan-2-yl]-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Die Mischung von 0.532 g 3-(3-Brom-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 130c), 0.323 g Bis(pinacolato)diboron, 0.247 g Kaliumacetat und 0.030 g [1.1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium (II) werden unter Argon mit 4.0 ml Dimethylsulfoxid versetzt und während 20 Stunden bei 80° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit einem Gemisch Wasser/Sole (30 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.16 (EtOAc – Heptan 1:4); R<sub>t</sub> = 6.52.

c) 2-Brom-1-(3-methoxy-propyl)-1H-imidazol

Die Lösung von 1.05 g 1-(3-Methoxy-propyl)-1H-imidazol in 14 ml Tetrahydrofuran wird auf – 70° C gekühlt und langsam mit 4.6 ml n-Butyllithium (1.6M in Hexan) versetzt. Die Mischung wird während 1 Stunde bei – 70° C gerührt und anschliessend langsam mit der Lösung von 2.54 g Tetrabrommethan in 14 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach weiteren 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit 25 ml gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 25 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.51 (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 1.78.

d) 1-(3-Methoxy-propyl)-1H-imidazol

Die Mischung von 5.02 g Imidazol und 50 ml N,N-Dimethylformamid wird bei 0°C mit 3.52 g Natriumhydrid-Dispersion (69%-ig) versetzt und während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung von 8.36 g 1-Chlor-3-methoxypropan in 10 ml N,N-Dimethylformamid wird zugegeben und die Reaktionslösung anschliessend während 2 Stunden bei 60° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Eis-Wasser (150 ml) gegossen und mit Essigester (3 x 150 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 150 ml) und Sole (150 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.25 (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 1.55.

Beispiel 135:

3-Methoxy-N-{2-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-propionamid

Analog Methode A wird aus 0.435 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(3-methoxy-propionylamino)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-[2-(3-methoxy-propionylamino)-phenoxy]-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.458 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.32 g N-(2-Hydroxy-phenyl)-3-methoxy-propionamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.50$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.70$ .

Beispiel 136:

2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-N-(2-methoxy-ethyl)-benzamid

Analog Methode A wird aus 0.435 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-phenoxy]-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[2-[2-(2-Cyano-ethyl)-phenoxy]-ethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.456 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.27 g 2-Hydroxy-N-(2-methoxy-ethyl)-benzamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.40$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.60$ .

Beispiel 137:

4-[2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl]-buttersäure methyl ester

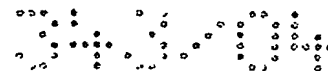
Analog Methode A wird aus 0.081 g 3-[2-[2-(3-Carboxy-propyl)-phenoxy]-ethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[2-[2-(3-Carboxy-propyl)-phenoxy]-ethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.549 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.075 g 4-(2-Hydroxy-phenyl)-buttersäure umgesetzt. Das nach der Chromatographie erhaltene gelbe Oel wird in 9.5 ml Methanol und 3.2 ml Wasser gelöst, mit 1.5 ml 1N NaOH versetzt und während 2 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Essigester und Wasser verdünnt und mit 2N HCl angesäuert. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als farbloses Harz erhalten.  $R_f = 0.20$  (Dichlormethan-Methanol 95:5);  $R_t = 5.86$ .

Beispiel 138:



3-Ethoxy-N-[3-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-phenyl]-N-methyl-propionamid

Analog Methode A wird aus 0.507 g 3-{3-[(3-Ethoxy-propionyl)-methyl-amino]-benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{3-[(3-Ethoxy-propionyl)-methyl-amino]-benzyloxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 116a wird aus 1.96 g 3-[3-(3-Ethoxy-propionylamino)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.22 (EtOAc – Heptan 1:1); Rt = 5.82.

b) 3-[3-(3-Ethoxy-propionylamino)-benzyloxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 116b werden 1.81 g 3-(3-Amino-benzyloxy)-4-{4-[3-(2-methoxybenzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 118c) und 0.612 g 3-Ethoxy-propionyl chlorid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.22 (EtOAc – Heptan 1:1); Rt = 5.77.

Beispiel 139:

6-(4-{4-[3-(3-Methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.600 g 6-(4-{4-[3-(3-Methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-(4-{4-[3-(3-Methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.720 g 4-{4-[3-(3-Methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.10 (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1); Rt = 4.11.

b) 4-{4-[3-(3-Methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 1.0 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(3-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.608 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als trübes Oel erhalten. Rf = 0.28 (AcOEt – Heptan = 1:1); Rt = 5.90.

c) 3-Hydroxy-4-{4-[3-(3-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.808 g 1-(3-Brom-propoxy)-3-methoxy-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.30 (AcOEt – Heptan = 1:2); Rt = 5.18.

## Beispiel 140:

6-(4-{4-[3-(3-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.490 g 6-(4-{4-[3-(3-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-(4-{4-[3-(3-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.860 g 4-{4-[3-(3-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.  $R_f = 0.13$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.20$ .

b) 4-{4-[3-(3-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 1.1 g 4-{4-[3-(3-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.687 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als trübes Öl erhalten.  $R_f = 0.42$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.97$ .

c) 4-{4-[3-(3-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.723 g 1-(3-Brom-propoxy)-3-fluor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Öl erhalten.  $R_f = 0.30$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.29$ .

## Beispiel 141:

6-(4-{4-[3-(2-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.333 g 6-(4-{4-[3-(2-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-(4-{4-[3-(2-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.568 g 4-{4-[3-(2-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.  $R_f = 0.28$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.11$ .

b) 4-{4-[3-(2-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 1.08 g 4-{4-[3-(2-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.720 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-

benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als trübes Oel erhalten. Rf = 0.30 (AcOEt – Heptan = 1:1); Rt = 5.89.

c) 4-{4-[3-(2-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.753 g 1-(3-Brom-propoxy)-2-fluor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.53 (AcOEt – Heptan = 2:1); Rt = 5.10.

Beispiel 142:

6-(4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.414 g 6-(4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-(4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.585 g 4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.32 (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1); Rt = 4.16.

b) 4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 1.09 g 4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.720 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.40 (AcOEt – Heptan = 1:1); Rt = 5.90.

c) 4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.812 g 2-(3-Brom-propoxy)-1,4-difluor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.35 (AcOEt – Heptan = 1:1); Rt = 5.14.

d) 2-(3-Brom-propoxy)-1,4-difluor-benzol

Analog Beispiel 91b werden 1.40 g 2,5-Difluorphenol und 21.5 g 1,3-Dibrompropan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.59 (AcOEt – Heptan = 1:3); Rt = 4.84.

Beispiel 143:

4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(3-o-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.358 g 4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(3-o-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-(3-Methoxy-propyl)-6-[4-[4-(3-o-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.580 g 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(3-o-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.28$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.41$ .

b) 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(3-o-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 1.04 g 3-Hydroxy-4-[4-(3-o-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.700 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.40$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.90$ .

c) 3-Hydroxy-4-[4-(3-o-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.732 g 1-(3-Brom-propoxy)-2-methyl-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.57$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.45$ .

Beispiel 144:

6-(4-[4-[3-(2-Methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.328 g 6-(4-[4-[3-(2-Methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-(4-[4-[3-(2-Methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.514 g 4-[4-[3-(2-Methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.28$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 3.92$ .

b) 4-[4-[3-(2-Methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 1.08 g 3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.714 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.33$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.75$ .

c) 3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.786 g 1-(3-Brom-propoxy)-2-methoxy-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.25$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 4.91$ .

## Beispiel 145:

6-(4-{4-[3-(3-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.480 g 6-(4-{4-[3-(3-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-(4-{4-[3-(3-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.890 g 4-{4-[3-(3-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.35$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.44$ .

b) 4-{4-[3-(3-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 1.10 g 4-{4-[3-(3-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.662 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.36$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 6.19$ .

c) 4-{4-[3-(3-Chlor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.832 g 1-(3-Brom-propoxy)-3-chlor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.30$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.55$ .

## Beispiel 146:

4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(3-m-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.690 g 4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(3-m-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(3-m-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.900 g 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(3-m-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.15$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.35$ .

b) 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(3-m-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 1.10 g 3-Hydroxy-4-[4-(3-m-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.693 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-

benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.60$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 6.14$ .

c) 3-Hydroxy-4-[4-(3-m-tolyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester  
Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.742 g 1-(3-Bromo-propoxy)-3-methyl-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.30$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.46$ .

Beispiel 147:

3-[4-Ethoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.525 g 3-[4-Ethoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung erhalten.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[4-Ethoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.496 g 3-Hydroxy-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.502 g 4-Brommethyl-1-ethoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.26$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 6.20$ .

b) 4-Brommethyl-1-ethoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-benzol

Die Mischung von 2.01 g 1-Ethoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-4-methyl-benzol, 1.76g N-Bromsuccinimid und 0.150 g 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) in 90 ml Tetrachlorkohlenstoff wird unter Rühren während 1 Stunde am Rückfluss gehalten. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als beiger Feststoff erhalten.

c) 1-Ethoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-4-methyl-benzol

Analog Methode F werden 5.05 g 2-Ethoxy-5-methyl-phenol und 4.03 g 1-Chlor-3-methoxypropan umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als leicht oranges Oel.  $R_f = 0.32$  (EtOAc – Heptan 1:4);  $R_t = 4.60$

d) 2-Ethoxy-5-methyl-phenol

Die Lösung von 14.5 g 1-(2-Ethoxy-5-methyl-phenyl)-ethanon in 800 ml Dichlormethan wird mit 36.8 g 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und während 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand mit 400 ml gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 800 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung (1 x 500 ml) und Sole (500 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 75 ml Methanol aufgenommen, mit 25 ml Ammoniak-Lösung (25%-ig) versetzt und während 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, mit 0.5 M HCl (200 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (600 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Sole (500 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als brauner Feststoff erhalten.  $R_t = 3.89$ .

e) 1-(2-Ethoxy-5-methyl-phenyl)-ethanon

Die gerührte Lösung von 20.0 g 1-(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-ethanon in 600 ml Ethanol wird mit 8.0 g Natriumhydroxid versetzt. Die entstandene Lösung wird mit 25.9 ml Diethylsulfat versetzt und während 72 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand mit 1M NaOH (300 ml) versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2 x 500 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (300 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als brauner Feststoff erhalten. Rt = 4.49.

## Beispiel 148:

4-Methoxy-1-[2(R,S)-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy-methyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-butan-1-on

Analog Methode A wird aus 0.20 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(4-methoxy-butyryl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-2(R,S)-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(4-methoxy-butyryl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-2(R,S)-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

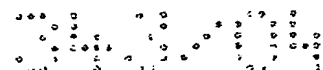
Eine Lösung von 0.33 g 3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-2(R,S)-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 40 ml Chloroform und 0.23 ml Triethylamin wird bei Raumtemperatur mit 0.23 g 4-Methoxy-butyrylchlorid versetzt und während 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nacheinander mit 1N HCl und 1N NaOH gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.27 (EtOAc-Heptan 1:1.5); Rt = 6.05.

b) 3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-2(R,S)-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.66 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(toluol-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-2(R,S)-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 10 ml Methanol wird in Gegenwart von 0.5 g Magnesium-Späne während 30 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Das Reaktionsgemisch wird vom Magnesium abdekantiert, mit Essigester verdünnt, mit 1N HCl (2x) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.26 (EtOAc-Heptan 1:2); Rt = 5.62.

c) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(toluol-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-2(R,S)-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 1.04 g 3-{3-[(2-Fluor-phenyl)-(toluol-4-sulfonyl)-amino]-2(R,S)-hydroxy-propoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.60 g Kalium-tert.-butoxid in 30 ml Tetrahydrofuran wird während 30 Minuten am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 1N HCl verdünnt und mit Essigester (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.30 (EtOAc-Heptan 1:2); Rt = 6.32.



d) 3-{3-[(2-Fluor-phenyl)-(toluol-4-sulfonyl)-amino]-2(R,S)-hydroxy-propoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Suspension von 2.20 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-oxiranylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester, 1.23 g N-(2-Fluoro-phenyl)-4-methyl-benzenesulfonamid, 0.29 g Kaliumcarbonat, 0.35 g Benzyl-triethyl-ammonium bromid und 0.053 g Lithiumchlorid in 30 ml Dioxan wird während 17 Stunden bei 90°C gerührt. Nach 18 Stunden werden nochmals 0.20 g Lithiumchlorid, 0.50 g Kaliumcarbonat und 0.30 g Benzyl-triethyl-ammonium bromid zugegeben. Nach insgesamt 40 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 1N HCl verdünnt und mit tert.-Butyl methylether (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.14 (EtOAc-Heptan 1:2); R<sub>t</sub> = 5.96.

e) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-oxiranylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 5.60 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (und 2.05 ml (R)-(-)-Epichlorhydrin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.12 (EtOAc-Heptan 1:3); R<sub>t</sub> = 5.55.

Beispiel 149:

N-[2-{4-Chlor-2-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.24 g 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-5-chlor-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-5-chlor-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.458 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.30 g N-[2-(4-Chlor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.70 (EtOAc); R<sub>t</sub> = 5.75.

b) N-[2-(4-Chlor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid

Analog Beispiel 108b werden 2.72 g (4-Chlor-2-hydroxy-phenyl)-acetonitril umgesetzt. Die Titelverbindung wird als rose Kristalle erhalten. R<sub>f</sub> = 0.18 (EtOAc-Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 3.04.

Beispiel 150:

4-Methoxy-1-[2(R,S)-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-butan-1-on

Analog Methode A wird aus 0.15 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(4-methoxy-butyryl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-2(R,S)-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:



- a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(4-methoxy-butyryl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-2(R,S)-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 148a werden 0.39 g 3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-2(R,S)-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.27$  (EtOAc-Heptan 1:1.5);  $R_t = 6.04$ .

- b) 3-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-2(R,S)-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 148b werden 0.57 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(toluol-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-2(R,S)-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.26$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 5.68$ .

- c) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(toluol-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-2(R,S)-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 148c werden 1.04 g 3-{3-[(2-Fluor-phenyl)-(toluol-4-sulfonyl)-amino]-2(R,S)-hydroxy-propoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.32$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 6.31$ .

- d) 3-{3-[(2-Fluor-phenyl)-(toluol-4-sulfonyl)-amino]-2(R,S)-hydroxy-propoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 148d werden 2.60 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-oxiranylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.14$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 5.97$ .

- e) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-oxiranylmethoxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 148e werden 5.60 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 2.05 ml (S)-(+)-Epichlorhydrin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.24$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 5.66$ .

Beispiel 151:

4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.700 g 4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 1.15 g 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.24$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.23$ .

- b) 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 1.05 g 3-Hydroxy-4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.735 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.36$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.84$ .

c) 3-Hydroxy-4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.692 g (3-Brom-propoxy)-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.24$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.13$ .

Beispiel 152:

4-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-buttersäure

Eine Lösung von 0.30 g 4-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-buttersäure methyl ester (Beispiel 137) in 5 ml Dioxan und 2 ml 2N NaOH wird während 7 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit tert.-Butyl methylether gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 1N HCl auf pH 6 angesäuert und anschliessend mit Essigester (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten.  $R_f = 0.08$  (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1);  $R_t = 4.37$ .

Beispiel 153:

4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-methoxy-2-(2-methoxy-ethoxy)-benzyloxy]-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.497 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-methoxy-2-(2-methoxy-ethoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung erhalten.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-methoxy-2-(2-methoxy-ethoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.417 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.251 g 1-Chlormethyl-3-methoxy-2-(2-methoxy-ethoxy)-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.20$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 6.07$ .

b) 1-Chlormethyl-3-methoxy-2-(2-methoxy-ethoxy)-benzol

Analog Methode E werden 1.76 g [3-Methoxy-2-(2-methoxy-ethoxy)-phenyl]-methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.53$  (EtOAc – Heptan 1:1).  $R_t = 4.27$ .

c) [3-Methoxy-2-(2-methoxy-ethoxy)-phenyl]-methanol

Analog Methode F werden 2.44 g 2-Hydroxymethyl-6-methoxy-phenol und 2.56 g 2-Bromethylmethylether umgesetzt und die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.22$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 2.91$ .

Beispiel 154:



4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-piperidin

Analog Methode A wird aus 0.497 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung erhalten.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-benzyloxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.417 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.278 g 1-Chlormethyl-3-methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.17 (AcOEt – Heptan = 1:2); Rt = 6.19.

b) 1-Chlormethyl-3-methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-benzol

Analog Methode E werden 1.58 g [3-Methoxy-2-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.53 (EtOAc – Heptan 1:1). Rt = 4.53.

c) [3-Methoxy-2-(2-methoxy-ethoxy)-phenyl]-methanol

Analog Methode F werden 2.67 g 2-Hydroxymethyl-6-methoxy-phenol und 2.19 g 1-Chlor-3-methoxypropan umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als farbloses Oel. Rf = 0.23 (EtOAc – Heptan 1:1); Rt = 3.08.

Beispiel 155:

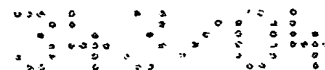
N-Hydroxy-3-{2-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-N-methyl-propionamid

Analog Methode B wird aus 0.131 g 3-(2-{2-[2-(Hydroxy-methyl-carbamoyl)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-(2-{2-[2-(Hydroxy-methyl-carbamoyl)-ethyl]-phenoxy}-ethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Eine Lösung von 0.136 g 3-{2-[2-(2-Carboxy-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 3 ml Dichlormethan wird mit 0.01 ml N,N-Dimethylformamid und 0.034 ml Oxalylchlorid versetzt und während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 0°C gekühlt und zur Suspension von 0.033 g N-Methyl-hydroxylamin Hydrochlorid und 0.11 ml Triethylamin im Gemisch Tetrahydrofuran/Wasser 4:1 (2 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird während 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Essigester verdünnt, nacheinander mit 1N HCl, 1M wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.40 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1); Rt = 5.53.



b) 3-{2-[2-(2-Carboxy-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Eine Lösung von 0.16 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 4 ml Dioxan wird mit 0.4 ml 2N NaOH versetzt und während 3 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1N HCl auf pH 6 angesäuert. Die Lösung wird mit Sole versetzt und mit Essigester (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als gelber Schaum erhalten. Rt = 5.64.

c) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Eine Lösung von 0.15 g 3-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-propionsäure methyl ester (Beispiel 52) in 3 ml Essigester wird mit 3 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung versetzt. Das Gemisch wird auf 0°C abgekühlt und mit 0.046 ml Benzylchloroformiat versetzt. Nach 1 Stunde werden nochmals 1 ml gesättigte wässrige Natriumbicarbonat-Lösung und 0.020 ml Benzylchloroformiat zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Essigester (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.32 (EtOAc-Heptan 2:5); Rt = 6.07.

Beispiel 156:

6-(4-{4-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.500 g 6-(4-{4-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-(4-{4-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

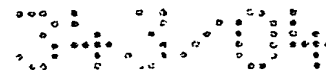
Analog Methode A wird aus 0.600 g 4-{4-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.40 (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1); Rt = 4.10.

b) 4-{4-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.600 g 4-{4-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (und 0.385 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.13 (AcOEt – Heptan = 1:2); Rt = 5.68.

c) 4-{4-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.859 g 5-(3-Brom-propoxy)-benzo[1,3]dioxol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.10 (AcOEt – Heptan = 1:2); Rt = 4.96.



## Beispiel 157:

6-(4-{4-[3-(2,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.560 g 6-(4-{4-[3-(2,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-(4-{4-[3-(2,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.700 g 4-{4-[3-(2,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.42$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.25$ .

b) 4-{4-[3-(2,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.600 g 4-{4-[3-(2,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.391 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.17$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.80$ .

c) 4-{4-[3-(2,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.796 g 1-(3-Brom-propoxy)-2,4-difluor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.13$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.12$ .

## Beispiel 158:

6-(4-{4-[3-(2,3-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.240 g 6-(4-{4-[3-(2,3-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-(4-{4-[3-(2,3-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.396 g 4-{4-[3-(2,3-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.40$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.26$ .

b) 4-{4-[3-(2,3-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester



Analog Methode D werden 0.600 g 4-{4-[3-(2,3-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.391 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.14$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.81$ .

c) 4-{4-[3-(2,3-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.776 g 1-(3-Brom-propoxy)-2,3-difluor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.11$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.13$ .

d) 1-(3-Brom-propoxy)-2,3-difluor-benzol

Analog Beispiel 91b werden 2.00 g 2,3-Difluor-phenol und 30.7 g 1,3-Dibrompropan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.39$  (AcOEt – Heptan = 1:10);  $R_t = 4.82$ .

Beispiel 159:

6-(4-{4-[3-(4-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.310 g 6-(4-{4-[3-(4-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-(4-{4-[3-(4-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.510 g 4-{4-[3-(4-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.40$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.25$ .

b) 4-{4-[3-(4-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.600 g 4-{4-[3-(4-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.408 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.17$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.82$ .

c) 4-{4-[3-(4-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.758 g 1-(3-Brom-propoxy)-4-fluor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.13$  (AcOEt – Heptan = 1:2);  $R_t = 5.12$ .

Beispiel 160:

6-(4-{4-[3-(2,6-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin



Analog Methode C wird aus 0.200 g 6-(4-{4-[3-(2,6-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 6-(4-{4-[3-(2,6-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.390 g 4-{4-[3-(2,6-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.47$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.16$ .

- b) 4-{4-[3-(2,6-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.540 g 4-{4-[3-(2,6-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.350 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.18$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.94$ .

- c) 4-{4-[3-(2,6-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.820 g 2-(3-Brom-propoxy)-1,3-difluor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.70$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.26$ .

- d) 2-(3-Brom-propoxy)-1,3-difluor-benzol

Analog Beispiel 91b werden 2.00 g 2,6-Difluor-phenol und 30.7 g 1,3-Dibrompropan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.70$  (AcOEt – Heptan = 1:6);  $R_t = 4.97$ .

Beispiel 161:

6-(4-{4-[3-(3,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.160 g 6-(4-{4-[3-(3,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 6-(4-{4-[3-(3,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.480 g 4-{4-[3-(3,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.53$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.26$ .

- b) 4-{4-[3-(3,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.540 g 4-{4-[3-(3,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.353 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) (Eumgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.26$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.98$ .

c) 4-{4-[3-(3,4-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.820 g 4-(3-Brom-propoxy)-1,2-difluor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.65$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.30$ .

d) 4-(3-Brom-propoxy)-1,2-difluor-benzol

Analog Beispiel 91b werden 2.00 g 3,4-Difluor-phenol und 31.0 g 1,3-Dibrompropan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.66$  (AcOEt – Heptan = 1:6);  $R_t = 5.01$ .

Beispiel 162:

6-(4-{4-[3-(3,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.230 g 6-(4-{4-[3-(3,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-(4-{4-[3-(3,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.490 g 4-{4-[3-(3,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.50$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.32$ .

b) 4-{4-[3-(3,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

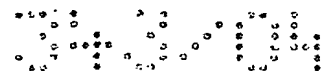
Analog Methode D werden 0.510 g 4-{4-[3-(3,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.323 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.23$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 6.04$ .

c) 4-{4-[3-(3,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.820 g 1-(3-Brom-propoxy)-3,5-difluor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.40$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.39$ .

d) 1-(3-Brom-propoxy)-3,5-difluor-benzol

Analog Beispiel 91b werden 0.98 g 3,5-Difluor-phenol und 15.2 g 1,3-Dibrompropan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.70$  (AcOEt – Heptan = 1:6);  $R_t = 5.13$ .



## Beispiel 163:

4-(3-Methoxy-propyl)-6-(4-{4-[3-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.240 g 4-(3-Methoxy-propyl)-6-(4-{4-[3-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-(3-Methoxy-propyl)-6-(4-{4-[3-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.400 g 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.46$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.50$ .

b) 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.560 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.339 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.30$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 6.15$ .

c) 3-Hydroxy-4-{4-[3-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.750 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 0.924 g 1-(3-Brom-propoxy)-3-trifluoromethyl-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.28$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.43$ .

## Beispiel 164:

6-{4-[4-(3-Cyclohexyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.330 g 6-{4-[4-(3-Cyclohexyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-{4-[4-(3-Cyclohexyloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.450 g 4-[4-(3-Cyclohexyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.36$  (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1);  $R_t = 4.42$ .

b) 4-[4-(3-Cyclohexyloxy-propoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 0.470 g 4-[4-(3-Cyclohexyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.324 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-

benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.46$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 6.20$ .

c) 4-[4-(3-Cyclohexyloxy-propoxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.795 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester und 1.07 g Toluol-4-sulfonsäure-3-cyclohexyloxy-propyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.39$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.43$ .

d) Toluol-4-sulfonsäure-3-cyclohexyloxy-propyl ester

Analog Methode H wird aus 0.620 g 3-Cyclohexyloxy-propan-1-ol die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.40$  (AcOEt – Heptan = 1:3);  $R_t = 5.18$ .

Beispiel 165:

4-{2-Methoxy-6-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenoxy}-butan-2(S)-ol

Analog Methode A wird aus 0.35 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-{2-[3-methoxy-2-(3(S)-triisopropylsilanyloxy-butoxy)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-{2-[3-methoxy-2-(3(S)-triisopropylsilanyloxy-butoxy)-phenoxy]-ethoxy}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.336 g 4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.37 g 3-Methoxy-2-(3(S)-triisopropylsilanyloxy-butoxy)-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.29$  (EtOAc-Heptan 1:3).

b) 3-Methoxy-2-(3(S)-triisopropylsilanyloxy-butoxy)-phenol

Analog Beispiel 131b werden 2.12 g 3-Methoxy-2-(3(S)-triisopropylsilanyloxy-butoxy)-benzaldehyd umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.55$  (EtOAc-Heptan 1:3);  $R_t = 6.54$ .

c) 3-Methoxy-2-(3(S)-triisopropylsilanyloxy-butoxy)-benzaldehyd

Eine Lösung von 1.2 g 2-(3(S)-Hydroxy-butoxy)-3-methoxy-benzaldehyd und 0.55 g Imidazol in 15 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 1.4 ml Triisopropylsilylchlorid versetzt und während insgesamt 92 Stunden bei RT gerührt. Weitere 0.7 ml Triisopropylsilylchlorid und 0.20 g Imidazol werden nach 22 Stunden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 0.5N HCl und Sole (2x) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.68$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 6.88$ .

d) 2-(3(S)-Hydroxy-butoxy)-3-methoxy-benzaldehyd

Eine Lösung von 0.98 ml (S)-(+)-Butan-1,3-diol und 3.32 g Triphenylphosphin in 25 ml Tetrahydrofuran wird mit 2.6 ml Azodicarbonsäure diisopropylester versetzt, 5 Minuten gerührt und anschliessend mit einer Lösung von 1.6 g 2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd in 5 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels

Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.25 (EtOAc-Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 3.22.

Beispiel 166:

6-[4-[4-(2(R)-Methoxy-3(R)-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode C wird aus 0.080 g 6-[4-[4-(2(R)-Methoxy-3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 6-[4-[4-(2(R)-Methoxy-3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode B wird aus 0.160 g 4-[4-(2(R)-Methoxy-3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.16 (Dichlormethan – Methanol - Ammoniak konz. = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 4.05.

b) 4-[4-(2(R)-Methoxy-3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.330 g 4-[4-(2(R)-Hydroxy-3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 3.0 ml Tetrahydrofuran wird auf 0° C gekühlt und unter Rühren mit 0.018 g NaH-Dispersion (60%-ig) versetzt. Die Mischung wird während 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend mit 0.056 ml Methyljodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird weitere 2 Stunden gerührt, auf Wasser (40 ml) gegossen und mit Essigester (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.54.

c) 4-[4-(2(R)-Hydroxy-3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Mischung von 0.280 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester, 0.152 g 2(S)-Phenoxymethyl-oxiran und 0.0015 g Cäsiumfluorid wird während 3 Stunden bei 130° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.13 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 5.14.

d) 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 10.0 g 4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 160 ml Methanol wird nacheinander mit 0.57 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Kaliumcarbonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend eingedampft. Der Rückstand wird langsam mit 2M HCl (70 ml) versetzt und mit Dichlormethan (2 x 250 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (150 ml) und Sole (150 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc – Heptan 3:2); R<sub>t</sub> = 4.54.

e) 4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode D werden 20.0 g 4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 15.6 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (Beispiel 2a) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.20$  (AcOEt – Heptan = 1:1);  $R_t = 5.43$ .

f) 4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 10f werden 29.45 g 4-(4-Allyloxy-phenyl)-piperidin-3-ol und 26.8 g Ameisensäure-benzylester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Feststoff erhalten.  $R_t = 4.62$ .

g) 4-(4-Allyloxy-phenyl)-piperidin-3-ol

Analog Methode A wird aus 6.3 g 4-(4-Allyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung als weisser Feststoff erhalten.  $R_t = 2.72$ .

Beispiel 167:

1-[2-[2-(4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl)-piperidin-3-yloxy]-ethoxy]-benzyloxy]-propan-2(S)-ol

Analog Methode A wird aus 0.036 g 3-[2-[2-(2-Hydroxy-propoxymethyl)-phenoxy]-ethoxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[2-[2-(2-Hydroxy-propoxymethyl)-phenoxy]-ethoxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.34 g 3-[2-(2-Hydroxymethyl-phenoxy)-ethoxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 10 ml N,N-Dimethylformamid und 0.39 ml (S)-(-)-Propylenoxid (zuzüglich 0.3 ml nach 2.5 Stunden, 1.0 ml nach 5 Stunden) und einem Tropfen 1,4-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan wird während 26 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 1N HCl verdünnt und mit Essigester (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.38$  (EtOAc-Heptan 2:1);  $R_t = 5.88$ .

b) 3-[2-(2-Hydroxymethyl-phenoxy)-ethoxy]-4-[4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 1.0 g 4-[4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl]-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.37 g 2-Hydroxymethyl-phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als trübes Oel erhalten.  $R_f = 0.16$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 5.71$ .

Tabelle 1:

Nr.	Aspekt	$R_f$ (System)	$R_t$ (Method)
1	gelbliches Oel	0.28 (A)	4.59 (I)
2	weisser Schaum	0.44 (B)	4.20 (I)

3	gelbes Oel	0.25 (B)	4.65 (I)
4	braunes Oel	0.15 (A)	4.56 (I)
5	gelbliches Oel	0.44 (C)	4.53 (I)
6	gelbliches Oel	0.20 (A)	4.26 (I)
7	gelbliches Oel	0.29 (A)	4.67 (I)
8	gelbliches Oel	0.25 (A)	4.16 (I)
9	gelbliches Oel	0.20 (A)	4.06 (I)
10	gelbliches Oel	0.15 (A)	19.39 (II)
11	gelbliches Oel	0.15 (A)	19.04 (II)
12	gelbes Oel	0.47 (A)	4.84 (I)
13	gelbliches Oel	0.30 (A)	4.15 (I)
14	braunes Oel	0.10 (A)	4.25 (I)
15	gelbliches Oel	0.10 (A)	4.53 (I)
16	gelbliches Oel	0.13 (A)	4.00 (I)
17	gelbliches Oel	0.16 (A)	4.59 (I)
18	gelbliches Oel	0.31 (A)	4.23 (I)
19	gelbliches Oel	0.31 (A)	4.71 (I)
20	gelbliches Oel	0.20 (A)	4.67 (I)
21	gelbliches Oel	0.23 (A)	4.96 (I)
22	gelbliches Oel	0.30 (A)	4.92 (I)
23	farblores Oel	0.15 (A)	4.30 (I)
24	gelbliches Oel	0.11 (A)	4.16 (I)
25	farblores Oel	0.29 (A)	3.99 (I)
26	farblores Oel	0.14 (A)	4.07 (I)
27	farblores Oel	0.20 (A)	4.49 (I)
28	farblores Oel	0.18 (A)	4.27 (I)
29	gelbliches Oel	0.17 (A)	4.48 (I)
30	farblores Oel	0.24 (A)	4.35 (I)
31	gelbliches Oel	0.20 (A)	4.91 (I)
32	farblores Oel	0.32 (A)	4.69 (I)
33	gelbes Oel	0.33 (A)	4.86 (I)
34	gelbes Oel	0.26 (D)	3.81 (I)
35	gelber Schaum	0.21 (D)	4.00 (I)
36	gelbes Oel	0.22 (D)	3.84 (I)
37	oranges Oel	0.10 (A)	3.28 (I)
38	oranges Oel	0.10 (A)	4.27 (I)
39	farblores Oel	0.10 (A)	4.43 (I)
40	farblores Oel	0.08 (A)	3.66 (I)
41	farblores Oel	0.24 (A)	4.48 (I)
42	farblores Oel	0.15 (A)	4.33 (I)
43	gelbliches Oel	0.27 (A)	5.16 (I)
44	braunes Oel	0.24 (A)	4.36 (I)
45	gelbliches Oel	0.21 (A)	4.15 (I)
46	gelbliches Oel	0.13 (A)	2.81 (I)
47	gelblicher Feststoff	--	4.26 (I)
48	gelbliches Oel	0.24 (A)	4.63 (I)
49	farblores Oel	0.26 (A)	4.32 (I)
50	farblores Oel	0.28 (A)	4.89 (I)
51	farblores Oel	0.26 (A)	4.06 (I)
52	farblores Oel	0.35 (A)	4.69 (I)

53	farblores Oel	0.20 (A)	4.69 (I)
54	farblores Oel	0.33 (A)	4.85 (I)
55	farblores Oel	0.24 (A)	4.69 (I)
56	farblores Oel	0.17 (A)	4.35 (I)
57	gelbliches Oel	0.23 (A)	4.13 (I)
58	gelbliches Oel	0.28 (A)	4.35 (I)
59	gelbliches Oel	0.19 (A)	4.46 (I)
60	gelbliches Oel	0.30 (A)	4.77 (I)
61	gelbliches Oel	0.12 (A)	4.32 (I)
62	gelbes Oel	0.25 (A)	4.38 (I)
63	gelbes Oel	0.20 (A)	4.21 (I)
64	farblores Oel	0.20 (A)	4.51 (I)
65	gelbliches Oel	0.47 (E)	4.08 (I)
66	farblores Oel	0.22 (A)	3.83 (I)
67	farblores Oel	0.26 (A)	4.67 (I)
68	farblores Oel	0.22 (A)	4.42 (I)
69	gelbliches Oel	0.14 (A)	3.90 (I)
70	gelbliches Oel	0.14 (A)	4.10 (I)
71	gelbliches Oel	0.14 (A)	4.10 (I)
72	farblores Oel	0.16 (A)	4.26 (I)
73	gelbes Oel	0.10 (A)	4.27 (I)
74	gelbliches Oel	0.10 (A)	4.31 (I)
75	gelbliches Oel	0.10 (A)	4.43 (I)
76	weisser Schaum	0.08 (A)	4.34 (I)
77	gelbes Oel	0.12 (A)	4.24 (I)
78	gelbes Oel	0.12 (A)	4.49 (I)
79	gelbliches Oel	0.29 (A)	3.75 (I)
80	gelbliches Oel	0.36 (A)	3.82 (I)
81	brauner Schaum	0.20 (A)	4.52(I)
82	gelbes Oel	—	4.44 (I)
83	farblores Oel	0.25 (A)	4.41 (I)
84	farblores Oel	0.32 (A)	4.46 (I)
85	farblores Oel	0.10 (A)	4.33 (I)
86	gelbliches Oel	0.36 (A)	3.95 (I)
87	gelbliches Oel	0.31 (A)	4.09 (I)
88	gelbliches Oel	0.35 (A)	4.31 (I)
89	gelbliches Oel	0.36 (A)	3.90 (I)
90	gelbliches Oel	0.40 (A)	4.49 (I)
91	gelbliches Oel	0.43 (A)	4.28 (I)
92	gelbliches Oel	0.43 (A)	4.48 (I)
93	gelbliches Oel	0.35 (A)	4.34 (I)
94	gelbliches Oel	0.19 (A)	4.39 (I)
95	gelbes Oel	0.16 (A)	4.44 (I)
96	gelbes Oel	0.08 (A)	4.56 (I)
97	gelbes Oel	0.23 (A)	4.27 (I)
98	gelbes Oel	0.20 (A)	3.46 (I)
99	gelber Schaum	0.04 (A)	4.34 (I)
100	gelbliches Oel	0.24 (C)	4.53 (I)
101	gelbliches Oel	0.64 (A)	4.32 (I)
102	gelbes Oel	0.30 (A)	4.34 (I)

103	gelbliches Oel	0.42 (A)	5.00 (I)
104	gelbliches Oel	0.43 (A)	4.13 (I)
105	gelblicher Feststoff	0.24 (A)	3.99 (I)
106	gelbes Oel	0.15 (A)	4.09 (I)
107	gelbes Oel	0.15 (A)	3.95 (I)
108	gelbes Oel	0.11 (A)	4.28 (I)
109	gelbes Oel	0.18 (A)	4.45 (I)
110	gelbes Oel	0.30 (A)	4.49 (I)
111	gelbes Oel	0.54 (A)	4.48 (I)
112	gelbes Oel	0.48 (A)	4.33 (I)
113	gelbes Oel	0.32 (A)	4.30 (I)
114	gelbes Oel	0.56 (A)	4.36 (I)
115	gelbes Oel	0.19 (A)	4.36 (I)
116	braunes Oel	0.34 (A)	4.48 (I)
117	gelblicher Feststoff	0.34 (I)	4.23 (I)
118	gelbes Oel	0.16 (A)	4.06 (I)
119	gelbliches Oel	0.27 (A)	4.13 (I)
120	gelbes Oel	0.14 (A)	4.30 (I)
121	gelbes Oel	0.29 (A)	4.70 (I)
122	gelbes Oel	0.20 (A)	3.14 (I)
123	gelbes Oel	0.27 (A)	4.48 (I)
124	gelbes Oel	0.54 (A)	4.43 (I)
125	gelbes Oel	0.15 (A)	2.89 (I)
126	gelbes Oel	0.28 (A)	2.94 (I)
127	gelbliches Oel	0.36 (A)	4.20 (I)
128	gelbliches Oel	0.34 (A)	4.05 (I)
129	gelbes Oel	0.27 (A)	4.16 (I)
130	farbloses Oel	0.23 (A)	4.20 (I)
131	gelbes Oel	0.33 (A)	4.55 (I)
132	gelbes Oel	0.32 (A)	4.87 (I)
133	gelbes Oel	0.19 (A)	4.35 (I)
134	farbloses Oel	0.25 (A)	3.54 (I)
135	gelbes Oel	0.50 (F)	4.17 (I)
136	gelbes Oel	0.08 (A)	4.04 (I)
137	gelbliches Oel	0.25 (A)	4.75 (I)
138	farbloses Oel	0.28 (A)	4.11 (I)
139	gelbliches Oel	0.20 (H)	4.42 (I)
140	gelbliches Oel	0.17 (A)	4.54 (I)
141	gelbliches Oel	0.41 (A)	4.42 (I)
142	gelbliches Oel	0.41 (A)	4.52 (I)
143	gelbliches Oel	0.22 (A)	4.76 (I)
144	gelbliches Oel	0.27 (A)	4.30 (I)
145	gelbliches Oel	0.08 (A)	4.84 (I)
146	gelbliches Oel	0.33 (G)	4.70 (I)
147	gelbliches Oel	0.35 (A)	4.53 (I)
148	gelbliches Oel	0.16 (H)	17.78 (II)
149	gelbes Oel	0.50 (A)	4.48 (I)
150	gelbliches Oel	0.26 (H)	18.03 (II)
151	gelbes Oel	0.23 (A)	4.52 (I)
152	gelblicher Feststoff	0.08 (A)	4.37 (I)

153	farblores Oel	0.30 (A)	4.39 (I)
154	farblores Oel	0.29 (A)	4.49 (I)
155	oranges Oel	0.28 (A)	4.20 (I)
156	oranges Oel	0.34 (C)	4.38 (I)
157	oranges Oel	0.31 (C)	4.54 (I)
158	gelbes Oel	0.30 (C)	4.55 (I)
159	gelbes Oel	0.33 (C)	4.54 (I)
160	oranges Oel	0.20 (A)	4.47 (I)
161	oranges Oel	0.10 (A)	4.55 (I)
162	oranges Oel	0.11 (A)	4.62 (I)
163	oranges Oel	0.07 (A)	4.81 (I)
164	gelbes Oel	0.23 (A)	4.81 (I)
165	farblores Oel	0.22 (A)	4.30 (I)
166	gelbes Oel	0.29 (C)	4.34 (I)
167	gelbliches Oel	0.11 (A)	4.22 (I)

Tabelle 2:

Nr.	Struktur
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

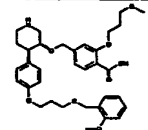
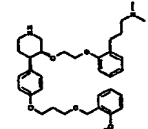
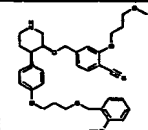
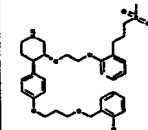
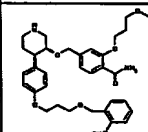
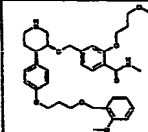
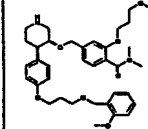
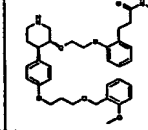
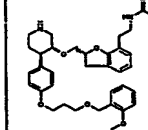
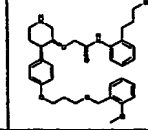
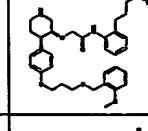
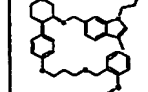
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

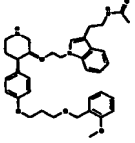
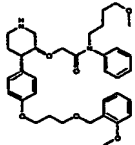
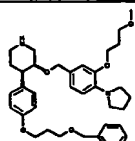
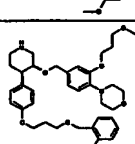
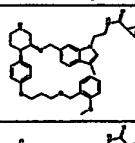
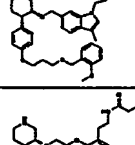
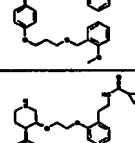
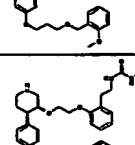
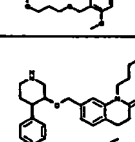
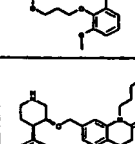
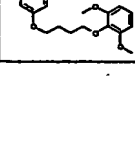
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

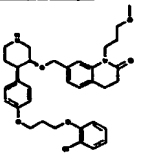
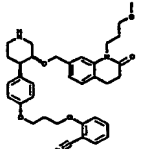
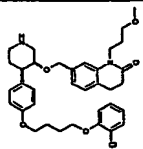
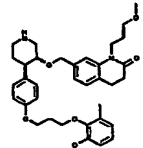
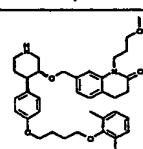
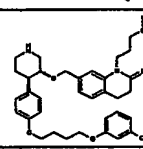
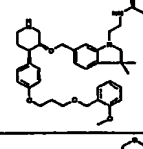
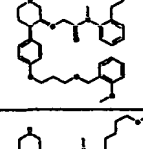
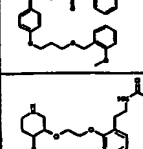
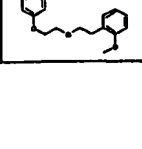


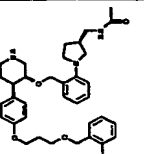
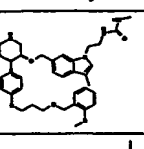
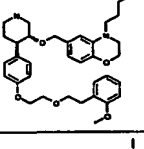
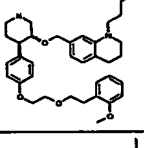
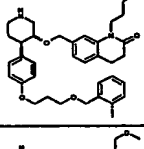
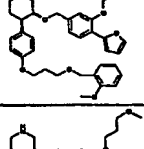
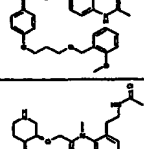
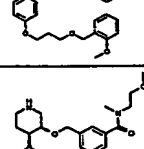
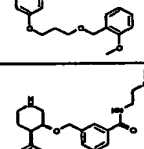
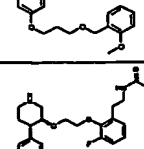
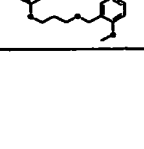
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

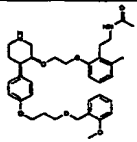
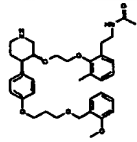
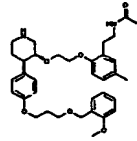
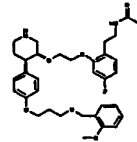
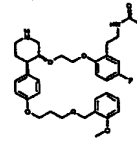
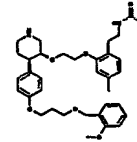
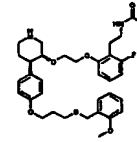
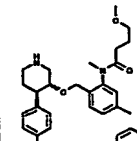
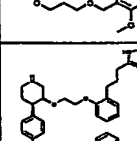
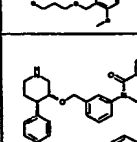
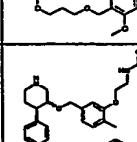
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

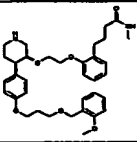
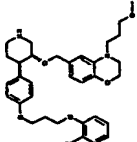
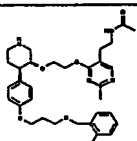
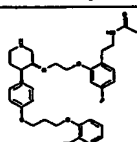
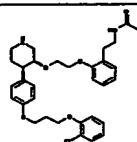
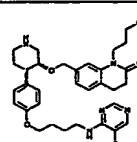
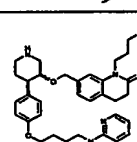
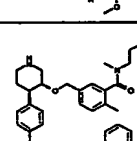
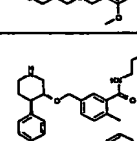
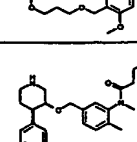
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

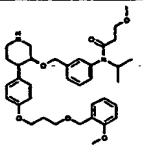
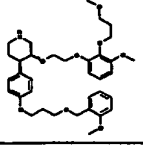
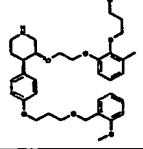
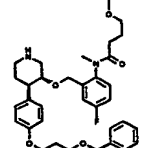
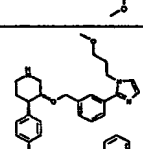
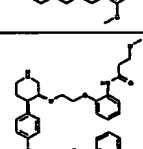
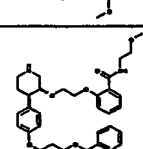
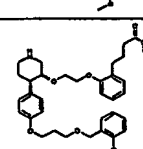
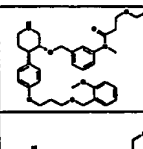
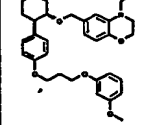
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

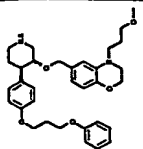
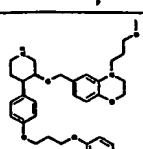
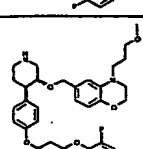
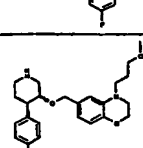
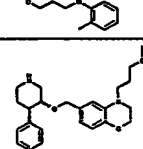
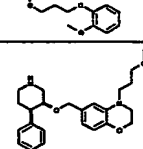
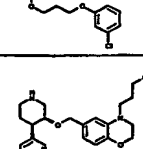
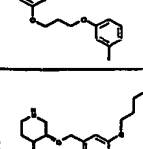
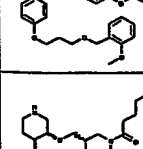
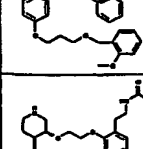
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	

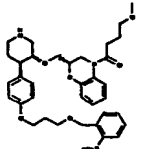
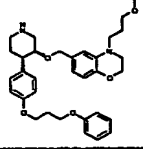
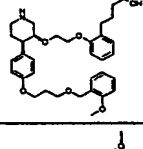
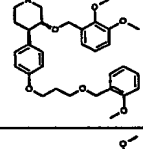
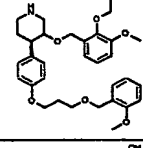
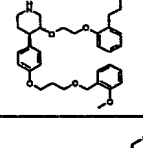
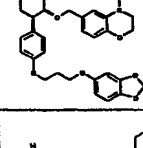
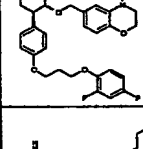
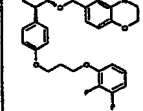
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	

120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	

150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	

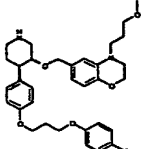
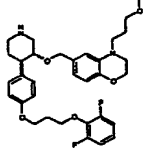
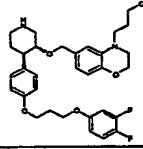
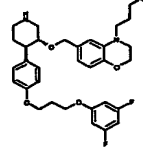
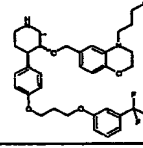
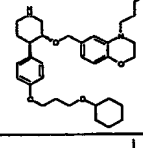
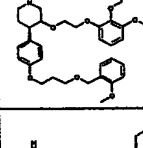
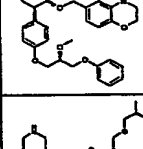
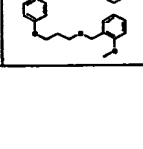
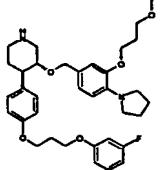
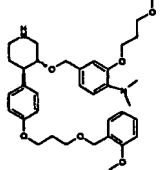
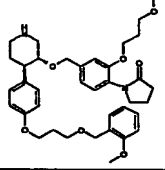
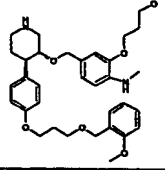
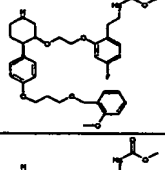
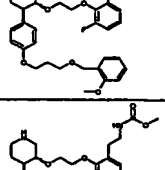
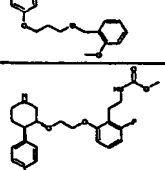
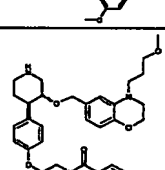
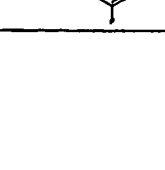
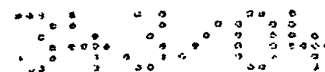
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	

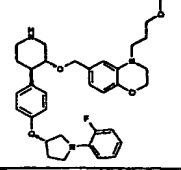
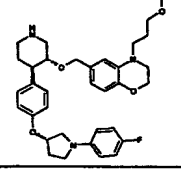
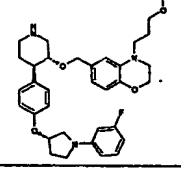
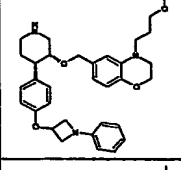
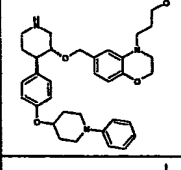
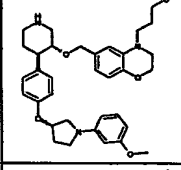
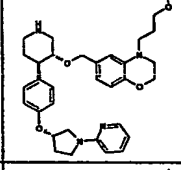
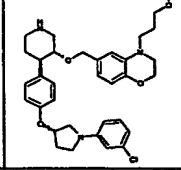
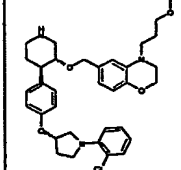
Tabelle 3

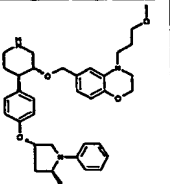
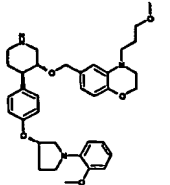
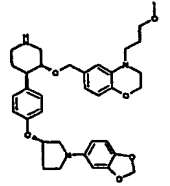
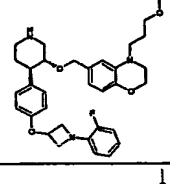
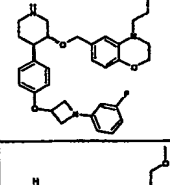
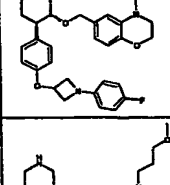
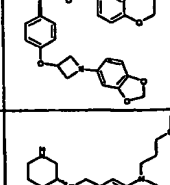
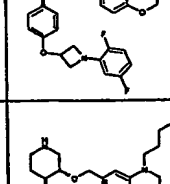
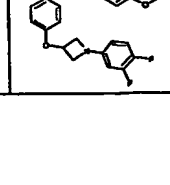
Nr.	Struktur	Aspekt	R <sub>f</sub> (System)	R <sub>t</sub> (Methode)
168		gelbliches Oel	0.35 (A)	3.88 (I)
169		farbloses Oel	0.37 (A)	4.75 (I)
170		gelbes Oel	0.15 (K)	2.95 (I)
171		gelbes Oel	0.21 (A)	3.73 (I)
172		gelbes Oel	0.22 (A)	3.56 (I)
173		gelbliches Oel	0.55 (A)	3.84 (I)
174		gelbliches Oel	0.23 (A)	4.72 (I)
175		gelbliches Oel	0.34 (A)	3.58 (I)

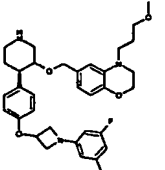
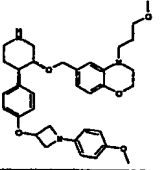
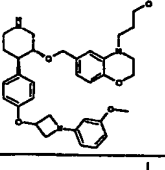
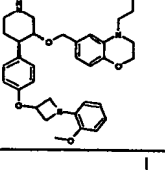
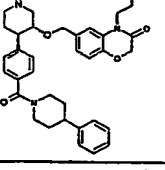
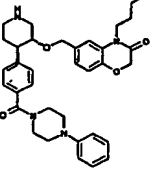
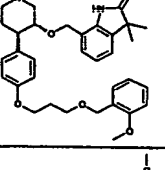
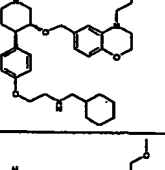
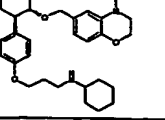
176		gelbliches Oel	0.32 (A)	3.82 (I)
177		gelbliches Oel	0.30 (A)	3.58 (I)
178		oranges Oel	0.30 (A)	4.10 (I)
179		gelbliches Oel	0.09 (A)	3.59 (I)
180		gelbes Oel	0.37 (A)	4.54 (I)
181		gelb-oranges Oel	0.10 (A)	4.42 (I)
182		gelbes Oel	0.17 (A)	4.40 (I)
183		gelb-oranges Oel	0.20 (A)	4.45 (I)
184		braun-oranges Oel	0.33 (A)	3.72 (I)

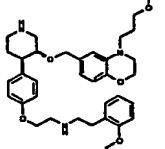
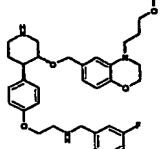
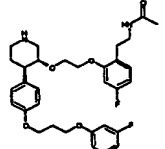
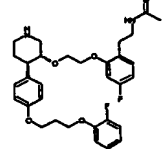
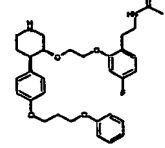
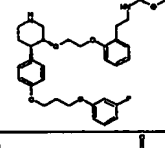
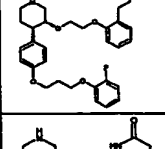
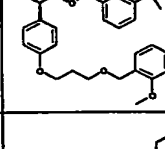
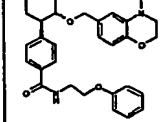


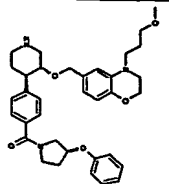
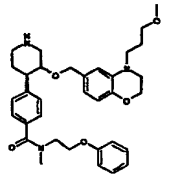
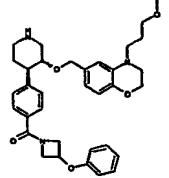
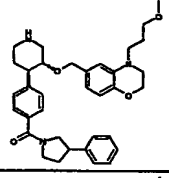
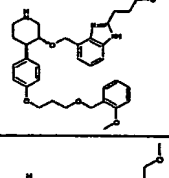
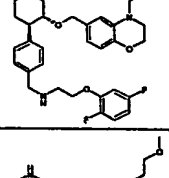
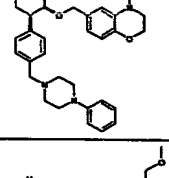
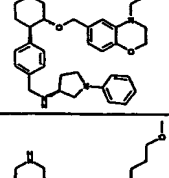
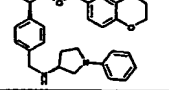
185		gelber Schaum	0.19 (A)	4.14 (I)
186		gelber Schaum	0.32 (A)	4.33 (I)
187		gelbliches Oel	0.35 (A)	4.43 (I)
188		gelbliches Oel	0.21 (A)	4.38 (I)
189		gelbliches Oel	0.18 (A)	3.50 (I)
190		gelbes Oel	0.10 (P)	3.85 (I)
191		gelbes Oel	0.20 (P)	3.13 (I)
192		braunes Oel	0.20 (S)	3.59 (I)
193		gelbes Oel	0.19 (A)	4.57 (I)

194		gelbes Harz	0.26 (A)	4.57 (I)
195		gelbes Harz	0.37 (A)	4.46 (I)
196		gelbes Harz	0.26 (A)	4.59 (I)
197		gelbes Oel	0.21 (A)	4.43 (I)
198		gelbes Oel	0.37 (A)	3.26 (I)
199		gelbes Oel	0.37 (A)	4.40 (I)
200		dunkelgelbes Oel	0.22 (A)	2.91 (I)
201		oranges Oel	0.17 (A)	4.84 (I)
202		braunes Oel	0.20 (A)	4.65 (I)

203		gelbes Oel	0.26 (A)	3.88 (I)
204		gelbes Oel	0.20 (Q)	3.23 (I)
205		braunes Oel	0.40 (R)	3.99 (I)
206		gelbes Oel	0.29 (A)	4.58 (I)
207		gelbes Oel	0.29 (A)	4.60 (I)
208		gelbes Oel	0.29 (A)	4.42 (I)
209		gelbes Oel	0.18 (A)	4.04 (I)
210		gelbliches Oel	0.30 (A)	4.66 (I)
211		gelbliches Oel	0.24 (A)	4.61 (I)

212		gelbliches Oel	0.28 (A)	4.74 (I)
213		gelbes Oel	0.26 (A)	3.75 (I)
214		gelbes Oel	0.27 (A)	4.38 (I)
215		gelbes Oel	0.25 (A)	3.89 (I)
216		gelber Schaum	0.20 (A)	3.75 (I)
217		gelbes Harz	0.20 (A)	3.27 (I)
218		weisser Schaum	0.33 (A)	4.33 (I)
219		gelbes Oel	0.18 (A)	3.36 (I)
220		gelbliches Oel	0.25 (A)	3.14 (I)

221		farbloses Oel	0.22 (A)	3.30 (I)
222		farbloses Oel	0.23 (A)	3.13 (I)
223		gelbliches Oel	0.22 (A)	4.29 (I)
224		gelbliches Oel	0.21 (A)	4.19 (I)
225		gelbliches Oel	0.12 (A)	4.23 (I)
226		gelbliches Oel	0.60 (N)	4.58 (I)
227		gelbliches Oel	0.20 (A)	4.47 (I)
228		gelbliches Oel	0.22 (A)	4.31 (I)
229		oranges Oel	0.30 (A)	3.74 (I)

230		oranges Oel	0.35 (A)	3.83 (I)
231		oranges Oel	0.37 (A)	3.85 (I)
232		gelbliches Oel	0.16 (A)	3.85 (I)
233		gelbliches Oel	0.21 (A)	3.88 (I)
234		gelbliches Oel	0.3 (T)	3.42 (I)
235		gelbliches Oel	0.14 (A)	3.30 (I)
236		gelbliches Oel	0.25 (A)	3.30 (I)
237		gelbes Oel	0.27 (A)	3.45 (I)
238		gelbes Oel	0.22 (A)	3.45 (I)



## Dünnschichtchromatographie Fließmittelsysteme :

- A Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1
- B Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:0.5
- C Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:10:1
- D Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 90:10:1
- E Dichlormethan-Methanol-Wasser-Essigsäure konz. = 750:270:50:5
- F Dichlormethan-Methanol = 1:4
- G Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:5:1
- H Dichlormethan-Methanol = 9:1
- I Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 40:10:1
- J Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 80:10:1
- K Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 60:10:1
- L Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 90:20:1
- M Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:40:1
- N Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1 + 10% Methanol
- O Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:100:2
- P Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 95:5:1
- Q Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:15:2
- R Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:2
- S Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:15:1
- T Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:50:1

## HPLC Gradienten :

- I 90% Wasser/10% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100%  
Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 5 Minuten + 2.5 Minuten (1.5 ml/min)
- II 95% Wasser/5% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100%  
Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 40 Minuten (0.8 ml/min)

Nach dem im Beispiel 142 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

## Beispiele

- 168 1-(4-{3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzof[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-3-phenoxy-propan-2(R)-ol
- 169 4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(2(R)-methyl-3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-3,4-dihydro-2H-benzof[1,4]oxazin
- 170 4-(3-Methoxy-propyl)-6-(4-{4-[3-(piperidin-4-yloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3,4-dihydro-2H-benzof[1,4]oxazin
- 171 4-(3-Methoxy-propyl)-6-(4-{4-[3-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3,4-dihydro-2H-benzof[1,4]oxazin
- 172 4-(3-Methoxy-propyl)-6-(4-{4-[3-(pyridin-2-yloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3,4-dihydro-2H-benzof[1,4]oxazin
- 173 3-[3-(4-{3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzof[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-propoxy]-phenol
- 174 4-(3-Methoxy-propyl)-6-(4-{4-[2-(1-phenyl-cyclopropylmethoxy)-ethoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3,4-dihydro-2H-benzof[1,4]oxazin
- 175 6-[4-(4-Methoxy-phenyl)-piperidin-3-yloxymethyl]-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzof[1,4]oxazin

Nach dem im Beispiel 79 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

## Beispiele

- 176 4-{4-[3-(3-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-(3-methoxy-propoxy)-4-pyrrolidin-1-yl-benzyloxy]-piperidin
- 177 [4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-dimethyl-amin
- 178 1-[4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidin-2-on
- 179 [4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-methyl-amin

## Beispiel 180

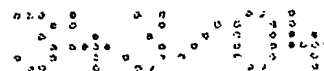
N-(2-{4-Fluor-2-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl)-ethyl)-carbamidsäure methyl ester

Analog Methode A wird aus 0.425 g 3-[2-[5-Fluor-2-(2-methoxycarbonylamino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidine-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 3-[2-[5-Fluor-2-(2-methoxycarbonylamino-ethyl)-phenoxy]-ethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidine-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 0.40 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (Beispiel 4b) und 0.26 g N-[2-(4-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-carbamidsäure methyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten.  $R_f = 0.42$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 5.93$ .



b) N-[2-(4-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-carbamidsäure methyl ester

Eine Lösung von 1.12 g N-[2-(4-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid (Beispiel 112b) in 10 ml 6N HCl wird während 44 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml 1:1 Essigester/gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gelöst, mit 0.54 ml Chlorameisensäuremethylester versetzt und während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Essigester und Wasser verteilt – die Wasserphase wird nochmals mit Essigester (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als beiger Feststoff erhalten. R<sub>f</sub> = 0.33 (Dichlormethan-Methanol 95:5); R<sub>t</sub> = 3.29 Minuten.

Nach dem im Beispiel 180 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiele

- 181 (2-{3-Fluor-2-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-carbamidsäure methyl ester  
 182 (2-{5-Fluor-2-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-carbamidsäure methyl ester  
 183 (2-{2-Fluor-6-[2-(4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-carbamidsäure methyl ester

Beispiel 184

3-Fluor-N-[2-(4-{3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-ethyl]-benzamid

Analog Methode B wird aus 0.295 g 4-{4-[2-(3-Fluor-benzoylamino)-ethoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[2-(3-Fluor-benzoylamino)-ethoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Eine Lösung von 0.375 g 4-[4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 0.094 g 3-Fluor-benzosäure in 6 ml Dichlormethan und 1.5 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 0.127 g (3-Dimethylamino-propyl)-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid und 0.167 g 4-Dimethylaminopyridin versetzt und während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit 1N HCl, Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.39 (Dichlormethan-Methanol 95:5); R<sub>t</sub> = 5.25 Minuten.

b) 4-[4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode C werden 0.787 g 4-[4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.32 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% 200:20:1); R<sub>t</sub> = 4.25 Minuten.

c) 4-[4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode A werden 1.06 g 4-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten. Rf = 0.30 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% 200:20:1); Rt = 4.02 Minuten.

d) 4-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Eine Lösung von 1.197 g 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 166c), 0.506 ml (2-Hydroxy-ethyl)-carbaminsäure tert-butyl ester und 0.848 g Triphenylphosphin in 10 ml Tetrahydrofuran bei 0°C wird tropfenweise mit 0.66 ml Azodicarbonsäure diisopropylester versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt, 22 Stunden weitergerührt und anschliessend eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. Rf = 0.50 (EtOAc-Heptan 2:1); Rt = 5.39.

Beispiel 185

N-{2-[6-(4-[4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-acetamid

Analog Methode B wird aus 0.134 g 3-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-[3-(2,5-difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl esterbenzyl ester die Titerverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

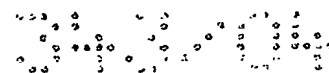
a) 3-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-[3-(2,5-difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl esterbenzyl ester

Die Lösung von 0.220 g 3-[4-(2-Amino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-[3-(2,5-difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 7.5 ml Dichlormethan wird unter Rühren auf 0°C gekühlt und mit 0.042 ml Triethylamin versetzt. Es werden langsam 0.023 ml Acetylchlorid in 0.50 ml Dichlormethan zugetropft. Anschliessend wird während 1 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis-Wasser (20 ml) gegossen und mit tert.-Butylmethylether (2 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als weisser Schaum erhalten. Rf = 0.75 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1); Rt = 5.46.

b) 3-[4-(2-Amino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-[3-(2,5-difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode C werden 0.585 g 3-[4-(2-Amino-ethyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-[3-(2,5-difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.44 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1); Rt = 21.49 (Gradient II)

c) 3-[4-(2-Amino-ethyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-[3-(2,5-difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester



Eine Lösung von 0.660 g 3-[4-(2-Azido-ethyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2,5-difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 2.5 ml Tetrahydrofuran und 0.55 ml Wasser wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0.55 ml Ammoniak konz. 25% in 2.4 ml Methanol versetzt. Nach Zugabe von 0.357 g Triphenylphosphin wird das Reaktionsgemisch während 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser (40 ml) gegossen und mit tert.-Butylmethylether (3 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.31 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 5.01.

d) 3-[4-(2-Azido-ethyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2,5-difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Eine Lösung von 0.880 g 4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-oxo-4-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 0.532 g Natriumazid in 10 ml N,N-Dimethylformamid wird während 90 Minuten bei 65°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser (40 ml) gegossen und mit tert.-Butylmethylether (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.11 (EtOAc – Heptan 1:2). R<sub>t</sub> = 5.82

e) 4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-{3-oxo-4-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode H werden 0.890 g 4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Schaum erhalten. R<sub>f</sub> = 0.51 (EtOAc-Heptan 2:1). R<sub>t</sub> = 5.93.

f) 4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 2.0 g 4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-oxo-4-(2-triisopropylsilyloxy-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 30 ml Tetrahydrofuran wird mit 2.30 ml Tetrabutylammoniumfluorid – Lösung (1M in Tetrahydrofuran) versetzt und während 30 Minuten bei 60° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser (100 ml) gegossen und mit tert.-Butylmethylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als weisser Schaum erhalten. R<sub>f</sub> = 0.10 (EtOAc – Heptan = 1:1); R<sub>t</sub> = 5.43.

g) 4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-[3-oxo-4-(2-triisopropylsilyloxy-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode D werden 1.34 g 4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 1.43 g 6-Chlormethyl-4-(2-triisopropylsilyloxy-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.55 (EtOAc – Heptan = 1:1); R<sub>t</sub> = 7.03.

h) 4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode I werden 1.20 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 1.00 g 2-(3-Brom-propoxy)-1,4-difluor-benzol (Beispiel 142d) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.24$  (EtOAc – Heptan 1:1).  $R_t = 3.29$ .

i) 6-Chlormethyl-4-(2-triisopropylsilanyloxy-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode E werden 4.66 g 6-Hydroxymethyl-4-(2-triisopropylsilanyloxy-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.66$  (EtOAc – Heptan 1:1).  $R_t = 6.40$ .

k) 6-Hydroxymethyl-4-(2-triisopropylsilanyloxy-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Die Lösung von 7.24 g 6-(Tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-4-(2-triisopropylsilanyloxy-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 130 ml Ethanol wird mit 0.392 g Pyridinium-p-toluolsulfonsäure versetzt und während 3 Stunden bei 60° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.48$  (EtOAc – Heptan 1:1);  $R_t = 5.51$ .

l) 6-(Tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-4-(2-triisopropylsilanyloxy-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Die Lösung von 5.50 g 6-(Tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 100 ml N,N-Dimethylformamid – Tetrahydrofuran (1:1) wird auf 0° C gekühlt, mit 0.800 g Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt und während 30 Minuten gerührt. Die Mischung wird mit 7.90 g (2-Iod-ethoxy)-triisopropyl-silan versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird Eis- Wasser (150 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 x 150 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 x 100 ml), Wasser (100 ml), Sole (100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten.  $R_f = 0.57$  (EtOAc – Heptan = 1:1);  $R_t = 6.71$ .

m) 6-(Tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Die Lösung von 5.0 g 6-Hydroxymethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 60 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 5.20 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran und 0.236 g p-Toluolsulfonsäure monohydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf 1M Natriumhydrogencarbonat-Lösung (300 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 400 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Sole (300 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Kristallisation (Ethylacetat / Heptan) die Titelverbindung als beiger Feststoff erhalten.  $R_f = 0.25$  (EtOAc – Heptan = 1:1);  $R_t = 3.45$ .

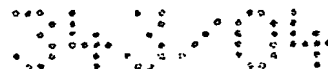
Nach dem im Beispiel 185 beschriebenen Verfahren wird in analoger Weise die nachfolgende Verbindung hergestellt:

Beispiel 186

2-[6-(4-{4-[3-(2,5-Difluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl-carbamidsäure methyl ester

Beispiel 187

6-(4-{4-[2-(2,5-Difluor-benzoyloxy)-ethoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxypropyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin



Analog Methode B wird aus 0.360 g 4-{4-[2-(2,5-Difluor-benzyloxy)-ethoxy]-phenyl}-3-[4(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titerverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[2-(2,5-Difluor-benzyloxy)-ethoxy]-phenyl}-3-[4(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode C werden 0.390 g 4-{4-[2-(2,5-Difluor-benzyloxy)-ethoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester umgesetzt.. Die Titerverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.26 (EtOAc – Heptan 1:1). Rt = 5.93.

b) 4-{4-[2-(2,5-Difluor-benzyloxy)-ethoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode D werden 0.430 g 4-{4-[2-(2,5-Difluor-benzyloxy)-ethoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 0.261 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on umgesetzt. Die Titerverbindung wird als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.10 (EtOAc – Heptan 1:1). Rt = 5.72.

c) 4-{4-[2-(2,5-Difluor-benzyloxy)-ethoxy]-phenyl}-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode I werden 0.665 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 0.824 g Toluol-4-sulfonsäure 2-(2,5-difluor-benzyloxy)-ethyl ester umgesetzt. Die Titerverbindung wird als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.21 (EtOAc – Heptan 1:1). Rt = 5.01.

d) 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Mischung von 6.0 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester, 120 ml Methanol, 40 ml Chloroform und 20 ml 2M Salzsäure wird während 20 Stunden bei 60° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und die organischen Lösungsmittel abgedampft. Die erhaltene wässrige Lösung wird unter Rühren mit 80 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 80 ml Ethylacetat versetzt. Das zweiphasige Gemisch wird auf 0° C gekühlt und langsam mit 3.30 ml Benzylchloroformate versetzt und während 2 Stunden nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat – Tetrahydrofuran extrahiert. Die organischen Phasen werden eingedampft und aus dem Rückstand mittels Kristallisation (Ethylacetat – Heptan) die Titerverbindung als weisser Feststoff erhalten. Rt = 5.72.

e) Toluol-4-sulfonsäure 2-(2,5-difluor-benzyloxy)-ethyl ester

Analog Methode H werden 3.70 g 2-(2,5-Difluor-benzyloxy)-ethanol umgesetzt. Die Titerverbindung wird als farbloses Oel erhalten. Rf = 0.35 (EtOAc – Heptan 1:2). Rt = 4.92.

f) 2-(2,5-Difluor-benzyloxy)-ethanol

Die Mischung von 1.51 g Ethylenglykol, 360 ml Toluol und 6.13 g Dibutylzinnoxid wird während 18 Stunden bei Rückflusstemperatur am Wasserabscheider gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 3.11 g Tetrabutylammoniumbromid und 10 g 3,5-Difluorbenzylbromid versetzt und weitere 3 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Gemisch wird anschliessend eingedampft und aus dem Rückstand mittels Flaschromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titerverbindung als leichtgelbliches Oel erhalten. Rf = 0.29 (EtOAc – Heptan 1:1). Rt = 3.18.

Nach dem im Beispiel 187 beschriebenen Verfahren wird in analoger Weise die nachfolgende Verbindung hergestellt:

## Beispiel 188

6-(4-{4-[2-(2-Methoxy-benzyloxy)-ethoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

## Beispiel 189

2-Cyclopropyl-1-[3-(4-{3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon

Analog Methode B wird aus 0.120 g 4-{4-[1-(2-Cyclopropyl-acetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titerverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[1-(2-Cyclopropyl-acetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.120 g 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 4.0 ml Dichlormethan wird unter Rühren auf 0°C gekühlt und mit 0.032 ml Triethylamin versetzt. Es werden langsam 0.031 ml Cyclopropylacetylchlorid in 0.40 ml Dichlormethan zugetropft. Anschliessend wird während 1 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis-Wasser (20 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als rosa Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.30 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1); R<sub>t</sub> = 5.18.

Nach dem im Beispiel 189 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

## Beispiele

190 Cyclohexyl-[3-(4-{3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-methanon

191 [3-(4-{3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanon

192 [3-(4-{3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-azetidin-1-yl]-phenyl-methanon

## Beispiel 193

4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(1-phenyl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Analog Methode B wird aus 0.220 g 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(1-phenyl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titerverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(1-phenyl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode C werden 0.265 g 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(1-phenyl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.28 (EtOAc – Heptan 1:1). Rt = 6.13.

b) 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(1-phenyl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Mischung von 0.106 g Natrium-tert.-butylat, 0.500 g 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester, 0.106 ml Iodbenzol und 8.5 ml Dioxan wird unter Rühren in einer Schlenkapparatur unter Argon vorgelegt. Man versetzt mit der Lösung von 0.028 g 9,9-Dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthen und Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) in 2.5 ml Dioxan (hergestellt in einer Schlenkapparatur unter Argon) und 3 Stunden bei 60° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Eis-Wasser (70 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 70 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (70 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als brauner Schaum erhalten. Rf = 0.20 (EtOAc – Heptan 1:1). Rt = 5.88.

c) 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode A werden 0.720 g 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.20 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1); Rt = 4.11.

d) 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode D werden 0.980 g 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 0.572 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.14 (EtOAc – Heptan 1:1). Rt = 5.63.

e) 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode I werden 0.665 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 0.822 g 3(R)-(Toluol-4-sulfonyloxy)-pyrrolidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (CAS 139986-03-01) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Schaum erhalten. Rf = 0.14 (EtOAc – Heptan 1:1). Rt = 4.91.

Nach dem im Beispiel 193 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiele

- 194 6-(4-[4-[1-(2-Fluor-phenyl)-pyrrolidin-3(S)-yloxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 195 6-(4-[4-[1-(4-Fluor-phenyl)-pyrrolidin-3(S)-yloxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 196 6-(4-[4-[1-(3-Fluor-phenyl)-pyrrolidin-3(S)-yloxy]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

- 197 4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(1-phenyl-azetidin-3-yloxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 198 4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(1-phenyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 199 6-(4-{4-[1-(3-Methoxy-phenyl)-pyrrolidin-3(S)-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 200 4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 201 6-(4-{4-[1-(3-Chlor-phenyl)-pyrrolidin-3(S)-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 202 6-(4-{4-[1-(2-Chlor-phenyl)-pyrrolidin-3(S)-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 203 4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(5(S)-methyl-1-phenyl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 204 6-(4-{4-[1-(2-Methoxy-phenyl)-pyrrolidin-3(S)-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 205 6-{4-[4-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 206 6-(4-{4-[1-(2-Fluor-phenyl)-azetidin-3-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 207 6-(4-{4-[1-(3-Fluor-phenyl)-azetidin-3-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 208 6-(4-{4-[1-(4-Fluor-phenyl)-azetidin-3-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 209 6-{4-[4-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-azetidin-3-yloxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 210 6-(4-{4-[1-(2,5-Difluor-phenyl)-azetidin-3-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 211 6-(4-{4-[1-(3,4-Difluor-phenyl)-azetidin-3-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 212 6-(4-{4-[1-(3,5-Difluor-phenyl)-azetidin-3-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 213 6-(4-{4-[1-(4-Methoxy-phenyl)-azetidin-3-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 214 6-(4-{4-[1-(3-Methoxy-phenyl)-azetidin-3-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 215 6-(4-{4-[1-(2-Methoxy-phenyl)-azetidin-3-yloxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

## Beispiel 216

4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-phenyl-piperidin-1-carbonyl]-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Analog Methode A wird aus 0.090 g 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(4-phenyl-piperidin-1-carbonyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(4-phenyl-piperidin-1-carbonyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester



Eine Lösung von 0.122 g 4-Phenylpiperidin in 2 ml Dichlormethan wird mit 0.101 ml Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0° gekühlt und eine Lösung von 4-(4-Chlorcarbonyl-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester in 4 ml Dichlormethan wird zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird während 40 Minuten bei 0° gerührt und anschliessend auf 25 ml gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen. Das Gemisch wird mit 80 ml Dichlormethan extrahiert, die Phasen getrennt und die organische Phase mit je 40 ml Wasser und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) gereinigt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc – Heptan 3:1); R<sub>t</sub> = 5.44.

b) 4-(4-Chlorcarbonyl-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester

0.190 ml Oxalylchlorid werden zu einer Lösung von 0.600 g 4-(4-Carboxy-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester in 6 ml Dichlormethan getropft. Die Reaktionslösung wird anschliessend während einer Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 2 Tropfen N,N-Dimethylformamid versetzt und weitere 35 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene eingedampft und ohne Reinigung als Rohprodukt weiter verwendet. Rötliches Öl, R<sub>t</sub> = 5.50.

c) 4-(4-Carboxy-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester

Eine Lösung von 1.200 g 4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester in 20 ml Dioxan wird mit 10 ml 2N NaOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während einer Stunde auf 80° erhitzt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit 2N HCl (9.5 ml) auf pH 2 gesetzt und mit tert.-Butyl methylether extrahiert (2 x 40 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, mit 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigester/Heptan 1:1 (20 ml) umkristallisiert. Die Titelverbindung wird als farbloser Feststoff erhalten. R<sub>t</sub> = 4.48.

d) 4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester

Analog Methode D werden 1.180 g 3-Hydroxy-4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester und 1.016 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc – Heptan 3:1); R<sub>t</sub> = 5.12.

e) 3-Hydroxy-4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester

In einem Autoklaven werden unter Argon 58 ml N,N-Dimethylformamid, 42 ml Methanol, 0.347 g Diphenylphosphinopropan und 0.189 g Palladium(II)acetat vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird während 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend werden 7.73 g 3-Hydroxy-4-(4-trifluormethansulfonyloxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester und 3.75 g Triethylamin zugegeben und der Autoklav mit 5 bar Kohlenmonoxid belastet. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend während 3 Stunden bei 70° und 5 bar Druck gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und eine Lösung von Palladium(II)acetat (0.095 g) und Diphenylphosphinopropan (0.175 g) in 29 ml N,N-Dimethylformamid und 21 ml Methanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird

anschliessend weitere 3 Stunden bei 70° und 5 bar Kohlenmonoxid gerührt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt und mit 200 ml Wasser, sowie 250 ml tert.-Butyl methylether verrührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch einmal mit 250 ml tert.-Butyl methylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und bis zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten. R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc – Heptan 1:1); R<sub>t</sub> = 4.15.

f) 3-Hydroxy-4-(4-trifluormethansulfonyloxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester

Eine Lösung von 7.50 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester in 225 ml Dichlormethan wird unter Argon mit 9.97 g N-Phenyl-bis(trifluormethansulfonylimid) und 3.90 ml Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wird während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) gereinigt. Die Titelverbindung wird aus dem vorgereinigten Produkt durch Umkristallisation aus Essigester/Heptan 1:10 (165 ml) als farbloser Feststoff erhalten. R<sub>f</sub> = 0.10 (EtOAc – Heptan 1:3); R<sub>t</sub> = 4.85.

Nach dem im Beispiel 216 beschriebenen Verfahren wird in analoger Weise die nachfolgende Verbindung hergestellt:

Beispiel 217

4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(4-phenyl-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Beispiel 218

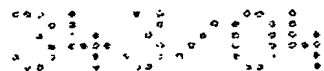
7-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

Analog Methode B wird aus 0.442 g 3-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-7-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidine-1-carbonsäure benzyl ester die Titerverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-7-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidine-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.690 g 3-[3,3-Dimethyl-2-oxo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-7-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester in 7.2 ml Tetrahydrofuran wird mit 17.9 ml Tetrabutylammoniumfluorid – Lösung (1M in Tetrahydrofuran) versetzt und während 26 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser (100 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als oranges Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.22 (EtOAc – Heptan = 1:1); R<sub>t</sub> = 5.89.



b) 3-[3,3-Dimethyl-2-oxo-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-7-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode D werden 0.600 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 10f) und 0.574 g 7-Brommethyl-3,3-dimethyl-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-1,3-dihydro-indol-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.16$  (EtOAc – Heptan = 1:2);  $R_t = 6.79$ .

c) 7-Brommethyl-3,3-dimethyl-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-1,3-dihydro-indol-2-on

Die Mischung von 3.10 g 3,3,7-Trimethyl-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-1,3-dihydro-indol-2-on, 1.86 g N-Bromsuccinimid, 0.050 g Dibenzoylperoxid und 0.033 g 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff wird unter Rühren während 2 Stunden am Rückfluss gehalten. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als beiger Feststoff erhalten.  $R_f = 0.42$  (EtOAc – Heptan = 1:10);  $R_t = 26.45$  (Gradient II).

d) 3,3,7-Trimethyl-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-1,3-dihydro-indol-2-on

Die gerührte Lösung von 2.00 g 3,3,7-Trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on und 10 ml N,N-Dimethylformamid wird auf 0° C gekühlt und mit 0.479 g Natriumhydrid-Dispersion (60%ig) versetzt. Die Mischung wird während 1 Stunde bei 0°C gerührt und anschliessend mit 2.33 ml 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid versetzt. Das Eisbad wird entfernt und während 14 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis-Wasser (100 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2 x 100 ml) und Sole (1 x 100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als oranges Oel erhalten.  $R_f = 0.51$  (EtOAc – Heptan = 1:3);  $R_t = 5.93$ .

Beispiel 219

Cyclohexylmethyl-[2-(4-{3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-ethyl]-amin

Analog Methode B wird aus 0.348 g 4-{4-[2-(Cyclohexylmethyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[2-(Cyclohexylmethyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Eine Lösung von 0.346 g 4-[4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 184b) und 0.068 ml Cyclohexanecarbaldehyd in 2 ml Methanol wird während 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, portionenweise mit 0.037 g Natriumborohydrid versetzt und anschliessend 2 Stunden weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 ml 1N NaOH versetzt, 30 Minuten gerührt und dann zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten.  $R_f = 0.48$  (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% 200:20:1);  $R_t = 4.97$  Minuten.

Nach dem im Beispiel 219 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

## Beispiele

- 220 Cyclohexyl-[3-(4-{3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-propyl]-amin
- 221 [2-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl]-[2-(4-{3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-ethyl]-amin
- 222 (2,5-Difluor-benzyl)-[2-(4-{3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenoxy)-ethyl]-amin

## Beispiel 223

N-(2-(4-Fluor-2-[2-(4-{4-[3-(3-fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl)-ethyl)-acetamid

Analog Methode A wird aus 0.27 g 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-5-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(3-fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-5-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-{4-[3-(3-fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 0.26 g 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-5-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.153 g 1-(3-Brom-propoxy)-3-fluor-benzol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.41$  (EtOAc);  $R_t = 5.66$  Minuten.

- b) 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-5-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 5.8 g 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-5-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-(4-benzyloxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 200 ml Essigester wird in Gegenwart von 2.03 g Pd/C 10 % während 15 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F) die Titelverbindung als weisser Feststoff erhalten.  $R_f = 0.29$  (EtOAc);  $R_t = 4.30$  Minuten.

- c) 3-{2-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-5-fluor-phenoxy]-ethoxy}-4-(4-benzyloxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 6.7 g 4-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 4.54 g N-[2-(4-Fluor-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid (Beispiel 112b) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.16$  (EtOAc-Heptan 2:1);  $R_t = 5.44$  Minuten.

- d) 4-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)-ethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode H werden 6.0 g 4-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-(2-hydroxy-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelblicher Feststoff erhalten.  $R_f = 0.18$  (EtOAc-Heptan 1:3);  $R_t = 5.44$  Minuten.

- e) 4-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-(2-hydroxy-ethoxy)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 4c werden 11.1 g 3-Allyloxy-4-(4-benzyloxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.45 (EtOAc-Heptan 2:1); Rt = 4.96 Minuten.

f) 3-Allyloxy-4-(4-benzyloxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 12 g 4-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 5.4 ml Allylbromid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.31 (EtOAc-Heptan 1:3); Rt = 5.80.

g) 4-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode I werden 9.89 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 4.84 ml Benzylchlorid umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Feststoff erhalten. Rf = 0.53 (EtOAc-Heptan 1:1); Rt = 4.96 Minuten.

Nach dem im Beispiel 223 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiele

- 224 N-(2-{4-Fluor-2-[2-(4-{4-[3-(2-fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-acetamid
- 225 N-(2-{4-Fluor-2-(2-{4-[4-(3-phenoxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxy}-ethoxy)-phenyl}-ethyl)-acetamid
- 226 (2-{2-[2-(4-{4-[3-(3-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-carbamidsäure methyl ester
- 227 (2-{2-[2-(4-{4-[3-(2-Fluor-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxy)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-carbamidsäure methyl ester

Beispiel 228

8-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

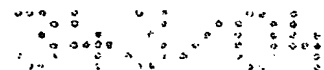
Analog Methode A wird aus 0.060 g 3-(4,4-Dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-(4,4-Dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-ylmethoxy)-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.225 g 3-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester in 2.5 ml Tetrahydrofuran wird mit 2.5 ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1M in Tetrahydrofuran) versetzt und während 6.5 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, auf Wasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. Rf = 0.40 (EtOAc-Heptan 1:1); Rt = 5.97 Minuten.

b) 3-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-ylmethoxy]-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester



Analog Methode D werden 0.28 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.21 g 8-Chlormethyl-4,4-dimethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.33$  (EtOAc-Heptan 1:2);  $R_t = 6.81$  Minuten.

c) 8-Chlormethyl-4,4-dimethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Methode E werden 0.32 g 8-Hydroxymethyl-4,4-dimethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.47$  (EtOAc-Heptan 1:3);  $R_t = 5.85$  Minuten.

d) 8-Hydroxymethyl-4,4-dimethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Beispiel 129c werden 0.68 g 4,4-Dimethyl-8-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on und 0.041 g Pyridinium-p-toluolsulfonsäure umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.55$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 4.78$  Minuten.

e) 4,4-Dimethyl-8-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Eine Lösung von 1.4 g 4,4-Dimethyl-8-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on in 10 ml N,N-Dimethylformamid wird bei 0°C mit 0.2 g Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt. Nach 1 Stunde rühren werden 0.94 ml (2-Chlormethoxy-ethyl)-trimethyl-silan zugegeben und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 17 Stunden und 22 Stunden werden nochmals 0.1 g Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) und 0.5 ml (2-Chlormethoxy-ethyl)-trimethyl-silan zugegeben. Nach insgesamt 24 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit wenigen Tropfen Wasser versetzt und anschliessend zwischen tert.-Butyl methylether und gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten.  $R_f = 0.37$  (EtOAc-Heptan 2:1);  $R_t = 6.01$  Minuten.

f) 4,4-Dimethyl-8-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Analog Beispiel 129g werden 2.5 g 8-Hydroxymethyl-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on und 2.28 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran umgesetzt. Die Titelverbindung wird als hellbraunes Oel erhalten.  $R_f = 0.25$  (EtOAc-Heptan 1:1);  $R_t = 4.28$  Minuten.

g) 8-Hydroxymethyl-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Eine Lösung von 3.72 g 4,4-Dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-carbonsäure methyl ester in 100 ml Tetrahydrofuran wird mit 1.83 g Lithiumborohydrid versetzt und dann während 1 Stunde bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit tert.-Butyl methylether verdünnt und gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gerührt bis kein Gas mehr entsteht. Die Phase werden getrennt – die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung als braungelbes Oel erhalten.  $R_t = 3.02$  Minuten.

h) 4,4-Dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-carbonsäure methyl ester

Eine Lösung von 15.18 g 2-(3-Methyl-but-2-enoylamino)-benzoesäure methyl ester und 35.07 g Aluminiumtrichlorid in 250 ml 1,2-Dichlorethan wird während 30 Minuten am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Dichlormethan verdünnt, mit 1N HCl (2X) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet

und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als brauner Feststoff erhalten. R<sub>f</sub> = 0.21 (EtOAc-Heptan 3:7); R<sub>t</sub> = 3.98 Minuten.

i) 2-(3-Methyl-but-2-enoylamino)-benzoesäure methyl ester

Zu einer Lösung von 13.4 ml 2-Amino-benzoesäure methyl ester und 21.8 ml Triethylamin in 110 ml Toluol bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 12.5 ml 3-Methyl-but-2-enoylchlorid in 110 ml Toluol zugetropft. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit Toluol verdünnt, mit 1N HCl (2X) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als weisser Feststoff erhalten. R<sub>f</sub> = 0.34 (EtOAc-Heptan 1:10); R<sub>t</sub> = 4.78 Minuten.

Beispiel 229

4-{3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-N-(2-phenoxy-ethyl)-benzamid

Analog Methode B wird aus 0.110 g 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(2-phenoxy-ethylcarbamoyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(2-phenoxy-ethylcarbamoyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Eine Lösung von 0.36 g 4-(4-Carboxy-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 0.125 g 2-Phenoxy-ethylamine in 5 ml Dimethylformamid wird unter Argon mit 0.172 g (3-Dimethylamino-propyl)-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid und 0.0037 g 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Reaktionslösung wird während 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend auf 25 ml Wasser gegossen und mit 50 ml tert.-Butyl methylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingengt. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ((SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbes Öl erhalten. R<sub>f</sub> = 0.16 (EtOAc-Heptan 2:1); R<sub>t</sub> = 5.18.

b) 4-(4-Carboxy-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 255c werden 3.40 g 4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als weisser Schaum erhalten. R<sub>t</sub> = 4.70.

c) 4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Eine Lösung von 3.92 g 4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 255d) in 50 ml Chloroform wird unter Argon mit 4.27 g Tetrabutylammoniumborohydrid versetzt. Die Reaktionslösung wird während 19 Stunden bei 60 °C gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Es werden nacheinander 10 ml HCl 2N und 50 ml Wasser zugetropft. Die Suspension wird während 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsgemisch wird auf 150 ml wässrige Natriumhydrogencarbonat gegossen und mit 800 ml tert.-Butyl methylether extrahiert. Die organische Phase wird mit 100 ml Wasser und 50 ml Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem

Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, 60F) die Titelverbindung als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.19 (EtOAc-Heptan 2:1), R<sub>t</sub> = 5.34.

#### Beispiel 230

(4-{3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenyl)-(3-phenoxy-pyrrolidin-1-yl)-methanon

Analog Methode B wird aus 0.152 g 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(3-phenoxy-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-4-[4-(3-phenoxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Beispiel 255b werden 0.207 g 4-(4-Carboxy-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester (Beispiel 243b) und 0.0832 g (R)-3-Phenoxy-pyrrolidin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.17 (EtOAc), R<sub>t</sub> = 5.33.

b) (R)-3-Phenoxy-pyrrolidin

Analog Methode A wird 0.61 g (R)-3-Phenoxy-pyrrolidin-1-carbonsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbes Oel erhalten. R<sub>t</sub> = 2.40.

c) (R)-3-Phenoxy-pyrrolidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode G werden 1.01 g (S)-3-(Toluol-4-sulfonyloxy)-pyrrolidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 0.418 g Phenol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.47 (EtOAc-Heptan 2:1), R<sub>t</sub> = 4.88.

Nach dem in den Beispiele 229 und 230 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

#### Beispiele

- 231 4-{3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-N-methyl-N-(2-phenoxy-ethyl)-benzamid
- 232 (4-{3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenyl)-(3-phenoxy-azetidin-1-yl)-methanon
- 233 (4-{3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-phenyl)-(3-phenyl-pyrrolidin-1-yl)-methanon

#### Beispiel 234

4-(4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-3-yloxymethyl)-2-(3-methoxy-propyl)-1H-benzoimidazol

Analog Methode A wird aus 0.40 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(3-methoxy-propyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(3-methoxy-propyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 228a werden 0.5 g 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(3-methoxy-propyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 5.44 ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1M in Tetrahydrofuran) umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.40 (EtOAc-Heptan 1:1); Rt = 4.99 Minuten.

- b) 4-{4-[3-(2-Methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-3-[2-(3-methoxy-propyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Analog Methode D werden 2.1 g 3-Hydroxy-4-{4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-phenyl}-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester und 1.81 g 4-Chlormethyl-2-(3-methoxy-propyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.37 (EtOAc-Heptan 3:1); Rt = 6.04 Minuten.

- c) 4-Chlormethyl-2-(3-methoxy-propyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol

Analog Methode E werden 2.6 g [2-(3-Methoxy-propyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-yl]-methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.62 (EtOAc-Heptan 2:1); Rt = 4.33 Minuten.

- d) [2-(3-Methoxy-propyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-yl]-methanol

Zu einer Lösung von 4.95 g 2-(3-Methoxy-propyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-carbonsäure methyl ester in 200 ml Tetrahydrofuran bei -70°C werden 35 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1.5M in Toluol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird dann 1 Stunde bei -10°C gerührt und anschliessend zwischen tert.-Butyl methylether und 2:1 Wasser/1N Kaliumbisulfat-Lösung verteilt – die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Essigester (3X) rückextrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus den Rückständen wird mittels Flashchromatographie (SiO2 60F) die Titelverbindung als gelbes Oel erhalten. Rf = 0.21 (Essigester-Methanol 95:5); Rt = 3.91 Minuten.

- e) 2-(3-Methoxy-propyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-carbonsäure methyl ester

Analog Beispiel 228e werden 4.3 g 2-(3-Methoxy-propyl)-3H-benzoimidazol-4-carbonsäure methyl ester und 3.54 ml (2-Chlormethoxy-ethyl)-trimethyl-silan umgesetzt. Die Titelverbindung wird als brauner Feststoff erhalten. Rf = 0.33 (Dichlormethan-Methanol 95:5); Rt = 4.26 Minuten.

- f) 2-(3-Methoxy-propyl)-3H-benzoimidazol-4-carbonsäure methyl ester

Eine Lösung von 4 g 2,3-Diamino-benzoesäure methyl ester und 8.53 g 4-Methoxy-buttersäure in 70 ml 4N HCl wird während 21 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird eingedampft – der Rückstand wird mit 100 ml Methanol und 2 ml konz. H2SO4 verdünnt und während 45 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit Essigester (2X) extrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels

Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als roter Feststoff erhalten. R<sub>f</sub> = 0.31 (Dichlormethan-Methanol 95:5); R<sub>t</sub> = 2.53 Minuten.

### Beispiel 235

[2-(2,5-Difluor-phenoxy)-ethyl]-[4-{3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-benzyl)-amin

Analog Methode B wird aus 0.140 g 4-{4-[2-(2,5-Difluor-phenoxy)-ethylcarbamoyl]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester die Titerverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 4-(4-{[2-(2,5-Difluor-phenoxy)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.440 g 4-{4-[2-(2,5-Difluor-phenoxy)-ethylcarbamoyl]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 2.0 ml Tetrahydrofuran wird mit 13.6 ml 9-BBN (0.5M in Tetrahydrofuran) versetzt und während 18 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 0.412 ml Ethanolamin versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird in 40 ml EtOAc – Heptan (1:1) bei 0° C über Nacht verrührt, klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelbliches Oel erhalten. R<sub>f</sub> = 0.11 (EtOAc – Heptan 1:3); R<sub>t</sub> = 4.76.

b) 4-{4-[2-(2,5-Difluor-phenoxy)-ethylcarbamoyl]-phenyl}-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Lösung von 0.400 g 4-(4-Carboxy-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 5.0 ml Dichlormethan wird auf 10° C gekühlt und nacheinander mit 0.113 ml Oxalylchlorid und 0.002 ml N,N-Dimethylformamid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde nachgerührt und anschliessend eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in Dichlormethan gelöst und bei 0° C zu der gerührten Lösung von 0.170 g 2-(2,5-Difluor-phenoxy)-ethylamin, 0.182 ml Triethylamin und 5.0 ml Dichlormethan getropft. Das Gemisch wird noch 30 Minuten nachgerührt und dann auf Eis-Wasser (30 ml) gegossen und mit Ethylacetat (2 x 40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit wässriger Natriumhydrogencarbonat (40 ml) und Sole (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als leicht gelblicher Schaum erhalten. R<sub>f</sub> = 0.14 (EtOAc – Heptan 3.1); R<sub>t</sub> = 5.00.

c) 4-(4-Carboxy-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

Die Mischung von 2.45 g 4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidine-1-carbonsäure benzyl ester, 16 ml Tetrahydrofuran und 16 ml 2N NaOH wird während 18 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 20 ml 2N HCl versetzt und mit tert.-Butylmethylether (3 x 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (40 ml) und Sole (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft und die rohe Titelverbindung als leicht weisser Schaum erhalten. R<sub>t</sub> = 4.45.

d) 4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-[4-(3-methoxy-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidine-1-carbonsäure benzyl ester

Analog Methode D werden 5.25 g 3-Hydroxy-4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 0.572 g 6-Chlormethyl-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird als gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.28 (EtOAc – Heptan 2:1). Rt = 5.06.

e) 3-Hydroxy-4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester

In einem Autoklaven werden unter Argon 220 ml N,N-Dimethylformamid, 160 ml Methanol, 1.49 g Diphenylphosphinopropan und 0.809 g Palladium(II)acetat vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird während 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend werden 33.1 g 3-Hydroxy-4-(4-trifluormethanesulfonyloxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester und 22 ml Triethylamin zugegeben und der Autoklav mit 5 bar Kohlenmonoxid belastet. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend während 3 Stunden bei 70° und 5 bar Druck gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und eine Lösung von Palladium(II)acetat (0.404 g) und Diphenylphosphinopropan (0.743 g) in 125 ml DMF und 90 ml Methanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend weitere 3 Stunden bei 70° und 5 bar Kohlenmonoxid gerührt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt und mit 800 ml Wasser, sowie 250 ml tert-Butyl-methyl-ether verrührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit 250 ml tert-Butyl-methyl-ether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und bis zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als weisser Festsstoff erhalten. Rf = 0.23 (EtOAc – Heptan 1:1); Rt = 4.25.

f) 3-Hydroxy-4-(4-trifluormethansulfonyloxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl-ester

Eine Lösung von 25.0 g 3-Hydroxy-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperidine-1-carbonsäure benzyl ester in 500 ml Dichlormethan wird unter Argon mit 29.8 g N-Phenyl-bis(trifluormethansulfonylimid) und 11.6 ml Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wird während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) gereinigt. Die Titelverbindung wird aus dem vorgereinigten Produkt durch Umkristallisation aus Essigester-Heptan 1:10 (500 ml) als farbloser Feststoff erhalten. Rf = 0.25 (EtOAc – Heptan 1:1); Rt = 4.86.

g) 2-(2,5-Difluor-phenoxy)-ethylamin

Zu der gerührten Mischung von 1.13 g Lithiumaluminiumhydrid in 16 ml Diethylether wird bei 20 – 30° C die Lösung von 2.44 g (2,5-Difluor-phenoxy)-acetonitril in 40 ml Tetrahydrofuran zuge tropft. Das Reaktionsgemisch wird während 2 Stunden am Rückfluss gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Es werden nacheinander 2 ml Wasser, 6.5 ml 1N NaOH zuge tropft. Die Suspension wird während 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 80 ml Wasser gegossen und mit Diethylether (2 x 80 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2 x 80 ml) und Sole (1 x 50 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F) die Titelverbindung als gelbliches Oel erhalten Rf = 0.24 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% 200:20:1); Rt = 2.37.

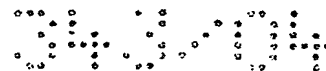
h) (2,5-Difluor-phenoxy)-acetonitril

Analog Methode F werden 2.0 g 2,5-Difluorphenol und 2.1 ml Bromacetonitril umgesetzt. Die Titelverbindung wird als leicht gelbliches Oel erhalten. Rf = 0.52 (EtOAc – Heptan 1:2); Rt = 3.86.

Nach dem im Beispiel 235 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

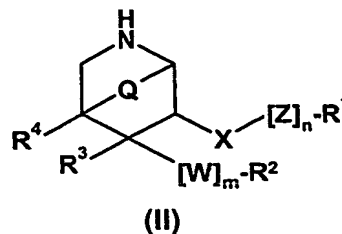
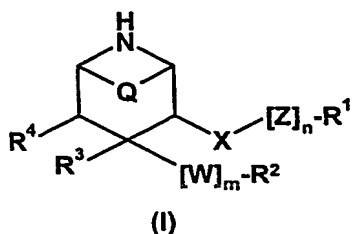
## Beispiele

- 236 4-(3-Methoxy-propyl)-6-{4-[4-(4-phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin
- 237 (4-{3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-benzyl)-(1-phenyl-pyrrolidin-3(S)-yl)-amin
- 238 (4-{3-[4-(3-Methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethoxy]-piperidin-4-yl}-benzyl)-(1-phenyl-pyrrolidin-3(R)-yl)-amin



## Patentansprüche:

## 1. Verbindung der Formel (I) oder (II)



worin

- (A)  $R^1$  in Formel (I) Aryl oder Heterocyclyl ist, wenn  $R^2$  Tetrazolyl oder Imidazolyl, welche durch 1-3 Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Halo- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Cyano- $C_{1-6}$ -alkyl, Carboxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkanoyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyl, oder  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppen, oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylendioxygruppe, und/oder durch einen Rest L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U substituiert sein können, darstellt; oder
- (B)  $R^1$  in Formel (I) Aryl oder Heterocyclyl ist, wenn  $X - O - CH - R^{11} - CO - NR^9$  - ist; oder
- (C)  $R^1$  in Formel (I) Aryl oder Heterocyclyl ist, wenn  $Z - Alk - NR^9$  - ist, wobei Alk  $C_{1-6}$ -Alkylen bezeichnet, und n 1 ist; oder
- (D)  $R^1$  in Formel (I) Aryl oder Heterocyclyl ist, welches durch  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Cyclopropyl- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_{1-6}$ -Alkylcarbonylamino,  $C_{1-6}$ -Alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy, (N- $C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{1-6}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl, (N- $C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{1-6}$ -alkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{3-6}$ -Cycloalkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkylcarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonylamino- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Di- $C_{1-6}$ -alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkyl, Di- $C_{1-6}$ -alkylaminocarbonyl- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylcarbonyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylcarbonyloxy- $C_{1-6}$ -alkoxy, Cyano- $C_{1-6}$ -alkyl, Cyano- $C_{1-6}$ -alkoxy, 2-Oxo-oxazolidinyl- $C_{1-6}$ -alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonylamino- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -

Alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, Acyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, (N-C<sub>1-6</sub>-alkoxy)-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, (N-Acyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, (N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, (N-C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonylamino, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carbamoyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, Di-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-sulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-amidiny, Acetamidiny-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-Methyloximyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder O,N-Dimethylhydroxylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl substituiert ist; oder

(E) R<sup>1</sup> in Formel (I) Aryl oder Heterocyclyl ist, welches durch [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidiny-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidiny-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy, Dioxolany, Dioxany, Dithiolany, Dithianyl, Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny, Pyrroly, 4-Methylpiperaziny, Morpholiny, Thiomorpholiny, 2-Hydroxymethylpyrrolidiny, 3-Hydroxypyrrolidiny, 3,4-Dihydroxypyrrolidiny, 3-Acetamidomethylpyrrolidiny, 3-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl-pyrrolidiny, 4-Hydroxypiperidiny, 4-Oxopiperidiny, 3,5-Dimethylmorpholiny, 4,4-Dioxothiomorpholiny, 4-Oxothiomorpholiny, 2,6-Dimethylmorpholiny, 2-Oxo-imidazolidiny, 2-Oxo-oxazolidiny, 2-Oxo-pyrrolidiny, 2-Oxo-[1,3]oxaziny, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidiny substituiert ist; oder

(F) R<sup>1</sup> in Formel (I) Oxazolyl, Indolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Triazinyl, 2-Oxo-dihydro-benzo-[d][1,3]oxazinyl, 4-Oxo-dihydro-imidazolyl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]triazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]thiazinyl, Tetrahydro-quinoxaliny, 1,1,3-Trioxo-dihydro-2H-1λ<sup>6</sup>-benzo[1,4]thiazinyl, 1-Oxo-pyridyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 2-Oxo-dihydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 1H-Pyrroliziny, Phthalazinyl, 1-Oxo-3H-isobenzofuranyl, 4-Oxo-3H-thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, [1,5]Naphthyridyl, Dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 1,1-Dioxo-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 2-Oxo-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, Dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzooxazolyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Dihydrobenzofuranyl, Tetrahydropyranyl, 2-Oxo-piperidinyl oder 2-Oxo-azepanyl ist; oder

(G) R<sup>1</sup> in Formel (II) Aryl oder Heterocyclyl ist;

R<sup>2</sup> Phenyl, Naphthyl, Acenaphthyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Oxo-pyridinyl, Diazinyl, Triazolyl, Thienyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Pyrrolyl, Furyl, Tetrazolyl oder Imidazolyl, welche Reste durch 1-3 Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Carboxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppen, oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylendioxygruppe, und/oder durch einen Rest L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U substituiert sein können, darstellen;

L1, L2, L3, L4 und L5 unabhängig voneinander eine Bindung, C<sub>1-8</sub>-Alkylen, C<sub>2-8</sub>-Alkenylen oder C<sub>2-8</sub>-Alkinylen darstellen, oder abwesend sind;

T1, T2, T3 und T4 unabhängig voneinander

(a) eine Bindung darstellen, oder abwesend sind, oder eine der Gruppen

(b) -CH(OH)-

(c) -CH(OR<sup>6</sup>)-

(d) -CH(NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)-

(e) -CO-

(f) -CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-

(g) -O- oder -NR<sup>6</sup>-

(h) -S(O)<sub>0-2</sub>-

(i) -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-

(j) -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-

(k) -CONR<sup>6</sup>-

- (l)  $-\text{NR}^6\text{CO}-$
- (m)  $-\text{O}-\text{CO}-$
- (n)  $-\text{CO}-\text{O}-$
- (o)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$
- (p)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6-$
- (q)  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$
- (r)  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$
- (s) Pyrrolidinylen, Piperidinylen oder Piperazinylen darstellen,

wobei die von (b), (d), (e) und (g)-(s) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt oder aromatisch ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht, und wobei nicht mehr als zwei Gruppen (b)-(f), drei Gruppen (g)-(h) und eine Gruppe (i)-(s) anwesend sind;

$\text{R}^3$  Wasserstoff, Hydroxy,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkenyloxy;

$\text{R}^4$  Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy, Hydroxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Benzyl, Oxo, oder eine Gruppe

$\text{R}^4\text{a}-\text{Z1}-\text{X1}$ - darstellen, wobei  $\text{R}^4\text{a}$

- (a) H-
- (b)  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-
- (c)  $\text{C}_{1-6}$ -Alkenyl-
- (d) Hydroxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl-
- (e) Polyhydroxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl-
- (f)  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-O- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl-
- (g) Aryl-
- (h) Heterocyclyl-
- (i) Arylalkyl-
- (j) Heterocyclylalkyl-
- (k) Aryloxyalkyl-
- (l) Heterocyclyloxyalkyl-
- (m)  $(\text{R}^5, \text{R}^6)\text{N}-(\text{CH}_2)_{1-3}-$
- (n)  $(\text{R}^5, \text{R}^6)\text{N}-$
- (o)  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-S(O) $_{0-2}-$
- (p) Aryl-S(O) $_{0-2}-$
- (q) Heterocyclyl-S(O) $_{0-2}-$

(r)  $\text{HO-SO}_3^-$  bzw. deren Salze

(s)  $\text{H}_2\text{N-C}(\text{NH})\text{-NH-}$

(t)  $\text{NC-}$

darstellt und die von (n)-(t) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht;

#### Z1

(a) eine Bindung darstellt, abwesend ist, oder eine der Gruppen

(b)  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylen-

(c)  $\text{C}_{1-6}$ -Alkenylen-

(d)  $-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$

(e)  $-\text{CO}-$

(f)  $-\text{O-CO}-$

(g)  $-\text{O-CO-O}-$

(h)  $-\text{O-CO-N}(\text{R}^{11})-$

(i)  $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{-CO-O}-$

(j)  $-\text{CO-N}(\text{R}^{11})-$

(k)  $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{-CO}-$

(l)  $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{-CO-N}(\text{R}^{11})-$

(m)  $-\text{CH}(\text{OR}^9)-$

darstellt und die von (d) und (f)-(m) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht;

#### X1

(a) eine Bindung darstellt, abwesend ist, oder eine der Gruppen

(b)  $-\text{O}-$

(c)  $-\text{N}(\text{R}^{11})-$

(d)  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$

(e)  $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$

darstellt;

oder  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  zusammen eine Bindung darstellen;

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkenyl, Aryl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl oder Acyl bedeuten, oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen

heterocyclischen Ring bedeuten, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine –SO- oder –SO<sub>2</sub>- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Reste substituiert sein kann;

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gemeinsam mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 3-7-gliedrigen Ring darstellen, der ein oder zwei –O- oder –S- Atome oder –SO- oder –SO<sub>2</sub>- Gruppen enthalten kann;

R<sup>9</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Acyl oder Arylalkyl;

R<sup>10</sup> Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkyl oder Wasserstoff;

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist;

U Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, Cyano, gegebenenfalls substituiertes C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, Aryl, oder Heterocyclyl darstellt;

Q Ethylen darstellt oder abwesend ist (Formel I) oder Ethylen oder Methylen darstellt (Formel II);

X eine Bindung, Sauerstoff oder Schwefel, wobei die von einem Sauerstoff- oder Schwefelatom ausgehende Bindung zu einem gesättigten C-Atom der Gruppe Z oder zu R<sup>1</sup> führt, oder eine Gruppe >CH-R<sup>11</sup>, >CHOR<sup>9</sup>, -O-CO-, >CO, >C=NOR<sup>10</sup> oder -O-CHR<sup>11</sup>-CO-NR<sup>9</sup>- darstellt;

W Sauerstoff oder Schwefel darstellt;

Z C<sub>1-6</sub>-Alkylen, C<sub>1-6</sub>-Alkenylen, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyiden, -O-, -S-, -O-Alk-, -S-Alk-, -Alk-O-, -Alk-S- oder -Alk-NR<sup>9</sup>- ist, wobei Alk C<sub>1-6</sub>-Alkylen bezeichnet; und wobei

(a) falls Z -O- oder -S- darstellt, X –CH-R<sup>11</sup>- ist und entweder R<sup>2</sup> einen Substituenten L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U enthält oder R<sup>4</sup> ein wie oben definierter, von Wasserstoff verschiedener Substituent ist;

(b) falls Z –O-Alk- oder –S-Alk- darstellt, X –CH-R<sup>11</sup>- ist; und

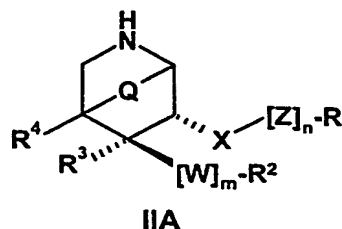
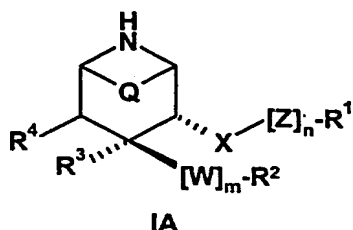
(c) falls X eine Bindung darstellt, Z C<sub>1-6</sub>-Alkenylen, -Alk-O- oder –Alk-S- darstellt,

n 1 ist oder, wenn X –O-CO- ist, 0 oder 1 ist;

m 0 oder 1 ist;

und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel (IA) oder (IIA)



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , Q, W, X, Z, n und m die für die Verbindungen der Formeln (I) bzw. (II) angegebenen Bedeutungen gemäss Anspruch 1 haben.

3. Verbindung gemäss Anspruch 1 oder 2, worin

$R^1$  die Bedeutung wie für (A), (B), (C), (D), (E), (F) oder (G), besonders bevorzugt wie für (B), (D), (E) oder (F), angegeben hat;

$R^2$  Phenyl, Cyclohexyl, Tetrazolyl, durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Halo- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Cyano- $C_{1-6}$ -alkyl, Carboxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkanoyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyloxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylendioxy, oder durch einen Rest L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U substituiertes Phenyl, Cyclohexyl oder Tetrazolyl; oder Naphthyl oder Acenaphthyl;

L1, L2, L3, L4 und L5 unabhängig voneinander eine Bindung,  $C_{1-8}$ -Alkylen,  $C_{2-8}$ -Alkenylen oder  $C_{2-8}$ -Alkinylen darstellen, oder abwesend sind;

T1, T2, T3 und T4 unabhängig voneinander

(a) eine Bindung darstellen, oder abwesend sind, oder eine der Gruppen

(b)  $-\text{CH}(\text{OH})-$

(c)  $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$

(d)  $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$

(e)  $-\text{CO}-$

(f)  $-\text{CR}^7\text{R}^8-$

(g)  $-\text{O}-$  oder  $-\text{NR}^6-$

(h)  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$

(i)  $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$

(j)  $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$

(k)  $-\text{CONR}^6-$

(l)  $-\text{NR}^6\text{CO}-$

(m)  $-\text{O}-\text{CO}-$

(n)  $-\text{CO}-\text{O}-$

(o)  $-O-CO-O-$

(p)  $-O-CO-NR^6-$

(q)  $-N(R^6)-CO-N(R^6)-$

(r)  $-N(R^6)-CO-O-$

(s) Pyrrolidinylen, Piperidinylen oder Piperazinylen darstellen,

wobei die von (b), (d), (e) und (g)-(s) ausgehenden Bindungen zu einem C-Atom der benachbarten Gruppe führen und dieses C-Atom gesättigt oder aromatisch ist, falls die Bindung von einem Heteroatom ausgeht, und wobei nicht mehr als zwei Gruppen (b)-(f), drei Gruppen (g)-(h) und eine Gruppe (i)-(s) anwesend sind;

$R^3$  Wasserstoff, Hydroxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy oder  $C_{1-6}$ -Alkenyloxy;

$R^4$  Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkenyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl oder Benzyl ist;

$R^5$  und  $R^6$  Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder Acyl, oder gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom enthalten kann;

$R^7$  und  $R^8$  gemeinsam mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 3-7-gliedrigen Ring darstellen, der ein oder zwei  $-O-$  oder  $-S-$  Atome enthalten kann;

$R^9$  Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Acyl oder Arylalkyl ist;

U Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl, Cyano, Aryl oder Heterocyclyl;

Q Ethylen oder abwesend ist (Formel (I)) und Ethylen oder Methylen ist (Formel (II));

X Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe  $-CH_2-$ ,  $-CHOR^9-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-$  oder  $-O-CH-R^{11}-CO-NR^9-$  ist;

W Sauerstoff oder Schwefel darstellen kann, wenn  $R^3$  Wasserstoff ist;

Z  $C_{1-6}$ -Alkylen oder  $-Alk-O-$  ;

n 1 ist oder, wenn X  $-O-CO-$  ist, 0 oder 1 ist;

m 0 oder 1 ist;

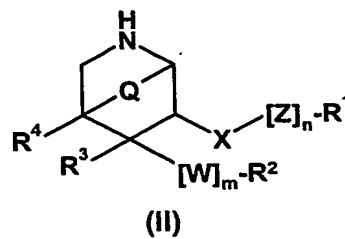
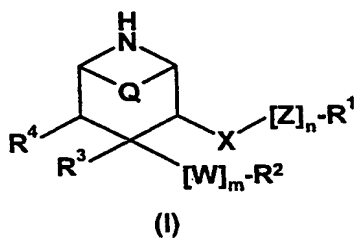
und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.

4. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung der Formel (I), (IA), (II) oder (IIA) gemäss Anspruch 1 und 2.

5. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (IA), (II) oder (IIA) gemäss Anspruch 1 und 2 bei der Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenosen.

## Zusammenfassung

Es werden neue substituierte Piperidine der allgemeinen Formeln (I) und (II)



mit den Substituentenbedeutungen wie sie in der Beschreibung näher erläutert sind beschrieben. Die Verbindungen eignen sich insbesondere als Reninhemmer und weisen eine hohe Potenz auf.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**